

Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E. - Hospital de Santa Maria

Clínica Universitária de Cardiologia

Director: Professor Doutor Fausto Pinto

Ano Lectivo 2015/2016

Cardiopatia Congénita na Síndrome de Down

Artigo de Revisão

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Discente: Cristina Marisa Carvalho Gouveia

Orientadora: Professora Doutora Dulce Brito

Lisboa, 2016

ÍNDICE

Resumo	3
<i>Abstract</i>	4
Lista de Abreviaturas.....	5
Introdução	6
Metodologia.....	7
1. Síndrome de Down – Aspectos Gerais	8
2. Cardiopatía Congénita na Síndrome de Down	14
3. Cardiopatías Congénitas Específicas.....	17
3.1.Defeitos do Septo Aurículo-ventricular	17
3.2.Defeitos do Septo Ventricular	24
3.3.Defeitos do Septo Auricular	28
3.4.Persistência do Canal Arterial	31
3.5.Tetralogia de Fallot	34
4. Seguimento de Indivíduos sem Cardiopatía	38
Conclusão	40
Agradecimentos	42
Bibliografia.....	43

RESUMO

A Síndrome de Down é a patologia cromossômica mais frequente e está associada a vários fenótipos patológicos. Cerca de metade dos indivíduos afetados tem cardiopatia congénita, sendo esta patologia a principal causa de morte nos primeiros anos de vida. Adicionalmente, a malformação cardíaca contribui de forma importante para o aumento da morbidade verificada nesta população.

Na Síndrome de Down, a cardiopatia congénita mais frequente é o defeito do septo aurículo-ventricular, nomeadamente o de tipo completo, o qual ocorre em cerca de 25% dos casos. Outras patologias frequentes incluem: defeito do septo ventricular e auricular isolados, persistência do canal arterial e tetralogia de Fallot. Os indivíduos com Síndrome de Down sem cardiopatia congénita têm também maior incidência de patologia cardíaca adquirida e doenças em outros órgãos com manifestações a nível do coração.

Pretendemos, nesta revisão da literatura, aprofundar o tema das cardiopatias congénitas mais frequentemente associadas à Síndrome de Down, de forma a que a sua leitura possa contribuir para alertar para o conhecimento das mesmas, incluindo a sua profilaxia, diagnóstico, tratamento e seguimento precoces e adequados, visto que o envolvimento cardíaco tem a maior importância prognóstica nesta população.

Palavras-chave: Síndrome de Down, cardiopatia congénita, defeito do septo aurículo-ventricular, defeito do septo ventricular, defeito do septo auricular, persistência do canal arterial, tetralogia de Fallot

ABSTRACT

Down syndrome is the most frequent chromosomal pathology and is associated with many deleterious phenotypes. Congenital heart disease is present in about half of these patients and it is the main cause of death in the first years of life. Furthermore, cardiac malformations contribute importantly to morbidity in this population.

The most frequent congenital heart disease in Down Syndrome is atrioventricular septal defect, mainly the complete type, observed in about 25% of individuals with Down Syndrome. Other frequent heart diseases include isolated ventricular septal defect, atrial septal defect, patent ductus arteriosus and tetralogy of Fallot.

Also, individuals with Down Syndrome but without congenital heart malformations have a higher tendency of acquired cardiac disease and other systemic diseases with cardiac involvement.

This revision of congenital heart diseases in Down Syndrome intends to alert to the problem and to the importance of an early and appropriate prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up of these pathologies which are responsible for the most significant morbidity and mortality in this population.

Key-words: Down syndrome, congenital heart disease, atrioventricular septal defect, ventricular septal defect, atrial septal defect, patent ductus arteriosus, tetralogy of Fallot

LISTA DE ABREVIATURAS

AD – Aurícula direita
ADN – Ácido desoxirribonucleico
AE – Aurícula esquerda
AV – Aurículo-ventricular
CIV – Comunicação interventricular
CPC – Cardiopatía congénita
DSAV – Defeitos do septo aurículo-ventricular
DSAVc - Defeitos do septo aurículo-ventricular tipo completo
DSV – Defeitos do septo ventricular
DSA – Defeitos do septo auricular
DSA OP - Defeitos do septo auricular tipo *ostium primum*
DSA OS - Defeitos do septo auricular tipo *ostium secundum*
ECG – Electrocardiograma
EI – Endocardite infecciosa
EIC – Espaço intercostal
ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia
HTP – Hipertensão pulmonar
HVD – Hipertrofia ventricular direita
HVE – Hipertrofia ventricular esquerda
IC – Insuficiência cardíaca
PAP – Pressão da artéria pulmonar
PCA – Persistência do canal arterial
RM – Ressonância magnética
RVP – Resistência vascular pulmonar
RVS - Resistência vascular sistémica
RXT – RX tórax
S. Down - Síndrome de Down
TC – Tomografia computadorizada
TF – Tetralogia de Fallot
VD – Ventrículo direito
VE – Ventrículo esquerdo

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (S. Down) é uma doença genética que afecta 12 a 15 mil pessoas em Portugal, sendo uma importante causa de dificuldades de aprendizagem. Adicionalmente, está associada a manifestações patológicas em diversos sistemas, determinando importante limitação da qualidade de vida.

Os indivíduos afectados têm maior incidência de várias malformações congénitas, sendo a cardíaca a mais prevalente e importante, em termos prognósticos e de qualidade de vida. O diagnóstico pré-natal destas patologias poderá associar-se a uma melhor abordagem destas crianças logo após o nascimento, com consequente definição de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes e adaptadas a cada indivíduo.

As cardiopatias congénitas (CPC) são as malformações neonatais mais prevalentes, com uma incidência estimada de 50% na população com S. Down. Nos indivíduos com S. Down, são a principal causa de morte nos primeiros anos de vida e um importante factor associado ao aumento da morbilidade em todas as idades.

A esperança média de vida dos indivíduos com S. Down tem aumentado ao longo dos anos, em parte pela correcta abordagem das CPC. Contudo, estas cardiopatias têm repercussões em outros sistemas, como o respiratório. Também os indivíduos com S. Down mas sem CPC podem apresentar cardiopatia adquirida.

Assim, a definição de estratégias eficazes de diagnóstico, tratamento e seguimento são imprescindíveis na abordagem desta população, de forma a atenuar as consequências decorrentes desta síndrome, motivo que apoia a necessidade de seguimento regular aos indivíduos afectados.

Pretende-se, neste trabalho de pesquisa, fazer uma revisão da literatura sobre a S. Down, identificar e caracterizar as CPC mais frequentes nesta população, focar as cardiopatias não congénitas e patologias extracardíacas com afecção cardíaca com maior incidência nestes indivíduos e tecer alguns considerandos sobre o seguimento adequado dos mesmos.

METODOLOGIA

De acordo com os objectivos deste trabalho, foi realizada uma pesquisa na base de dados PUBMED, usando como palavras-chave: '*Down syndrome*', '*Down syndrome congenital heart disease*', '*Down syndrome cardiopathy*', '*Down syndrome heart defects*', '*Down syndrome heart*', '*trisomy 21*', '*trisomy 21 congenital heart disease*', '*atrioventricular septal defect*', '*ventricular septal defect*', '*atrial septal defect*', '*patent ductus arteriosus*' e '*tetralogy of Fallot*', a fim de adquirir bibliografia actualizada e fidedigna sobre o tema definido.

De forma a seleccionar as referências bibliográficas, foram definidos os seguintes critérios de inclusão:

- Filtro cronológico: de 01/01/2005 a 06/10/2015;
- Acesso gratuito e completo ao texto;
- Língua inglesa.

Adicionalmente, foram incluídos dois artigos que não respeitam o filtro cronológico, bem como dois livros e três artigos em língua portuguesa e espanhola, mas que foram utilizados dada a sua relevância para o trabalho.

Foram também utilizados como referência bibliográfica livros nas áreas de Pediatria, Genética, Obstetrícia e Medicina Interna, de forma a completar a informação referida no trabalho, bem como as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), com o objectivo de actualizar as orientações do tratamento e seguimento das principais cardiopatias congénitas associadas à Síndrome de Down. Foi igualmente utilizada informação presente no portal da Associação de Apoio às Crianças com Trissomia 21 do Algarve (APATRIS 21)¹, por ter dados referentes à epidemiologia desta doença em Portugal.

Após avaliação das fontes bibliográficas, foi feita a selecção de 80 artigos científicos, capítulos de 8 livros, um documento das recomendações da ESC e informação da associação APATRIS 21, tendo em conta a sua fidedignidade, relevância e actualidade.

Foram excluídas as fontes bibliográficas que não se incluíam nos critérios pré-definidos, por não respeitarem o filtro cronológico e/ou não serem consideradas relevantes ou actuais.

1. SÍNDROME DE DOWN – ASPECTOS GERAIS

1.1 Definição e Epidemiologia

A S. Down é uma doença causada pela trissomia do cromossoma 21 e está associada a vários fenótipos patológicos, sendo a principal causa genética de dificuldades de aprendizagem.²⁻¹²

É a patologia cromossómica mais frequente, sendo responsável por 53% de todas as alterações cromossómicas identificadas.¹³⁻¹⁶ Em Portugal, nascem 100 a 120 crianças com trissomia 21 anualmente, prevendo-se que existam entre 12 a 15 mil pessoas portadoras de S. Down no país.¹

1.2 Etiologia e Factores de Risco

O cromossoma 21 extra pode ser resultante de não-disjunção meiótica (94%), translocação (5%) ou mosaicismo (1%).⁹

Na não-disjunção meiótica, um dos gametas paternos (em 90% dos casos de origem materna), possui dois cromossomas 21 e, ao ser utilizado na fertilização, origina um zigoto com três cópias deste cromossoma.^{17,18}

No segundo caso, existe translocação não-equilibrada entre o cromossoma 21 e outro cromossoma acrocêntrico (geralmente o 14, mas também o 13, 15 ou 22) - translocação Robertsoniana - sendo que em 25% dos casos existe translocação equilibrada nos progenitores.^{9,17,18}

No mosaicismo, os indivíduos afectados têm 2 populações de células: uma com trissomia 21 e outra com cariótipo normal, fenómeno decorrente da não-disjunção mitótica num zigoto sem doença cromossómica ou da não-disjunção mitótica num zigoto com trissomia 21.^{9,17,18}

Poderá existir uma outra situação, a trissomia parcial do cromossoma 21, em que apenas o braço longo do cromossoma 21 está triplicado.¹⁷

Os fenótipos dos indivíduos com S. Down são complexos e muito variáveis.^{19,20}

Tem-se verificado que a trissomia dos genes do cromossoma 21 é necessária mas não suficiente para provocar determinadas manifestações fenotípicas e que algumas manifestações da doença estão associadas a alterações em outros cromossomas, sendo assim provável que os fenótipos da S. Down sejam resultado de uma desregulação genética mais generalizada.^{3,19,20}

A idade materna avançada é o principal factor de risco para o desenvolvimento da S. Down, havendo aumento exponencial do mesmo a partir dos 35 anos (Fig.1).²¹ Mutações em genes mitocondriais e alterações do metabolismo do folato maternos têm sido associados à S. Down, tendo o uso de ácido fólico e ferro durante o primeiro mês de gestação demonstrado efeito profilático nesta doença.²² Recentemente, a idade paterna avançada foi também associada à S. Down.²³ Também, uma dieta rica em folato poderá estar associada a menor incidência de erros meióticos, nomeadamente a não-disjunção do cromossoma 21, em homens.²¹ Adicionalmente, a exposição materna a toxinas, vírus e radiação também desempenha um papel importante na etiologia da S. Down.²⁴

Assim, é provável que factores genéticos, epigenéticos e ambientais contribuam para a etiologia da S. Down.^{19,21}

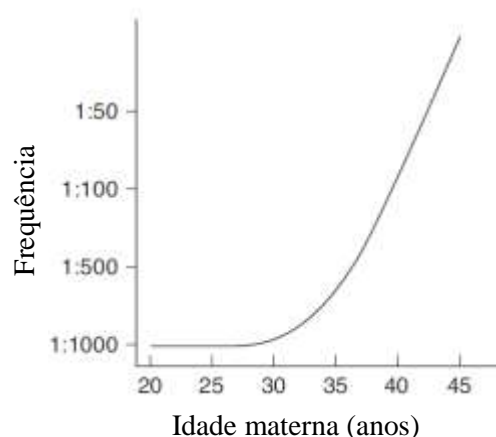


Fig.1 – O risco de gestação de indivíduos com S. Down aumenta exponencialmente com a idade materna. Fonte: Lewis, R (2010)

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da S. Down é realizado através de análise cromossómica com obtenção do cariótipo, podendo ser efectuado no período pré ou pós-natal.²⁵

O diagnóstico pré-natal tornou-se mais eficaz após a introdução dos rastreios do primeiro e segundo trimestres de gravidez.²⁶

O rastreio do primeiro trimestre inclui: idade materna, medição da espessura da translucência da nuca por ecografia fetal e medição da gonadotrofina coriónica humana livre (β -hCG) e proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) no soro materno, com sensibilidade de 90 a 93% e taxa de falsos positivos de 3 a 5%.¹³

O rastreio do segundo trimestre, realizado entre as 15 e 20 semanas, inclui idade materna e medição de quatro marcadores serológicos maternos: β -hCG, estriol não

conjugado, α -fetoproteína (AFP) e níveis de inibina A, com sensibilidade de 75 a 80% e 5% de falsos positivos.¹³

As alterações dos marcadores bioquímicos que aumentam a suspeita de S. Down são o aumento da β -hCG e da inibina A e a diminuição dos níveis de PAPP-A, estriol não-conjugado e α -fetoproteína.^{13,24}

A única alteração ecográfica comprovadamente eficaz e praticável no rastreio da S. Down é o aumento da translucência da nuca.^{27,28} Contudo, existem outras alterações que aumentam a sensibilidade do rastreio do segundo trimestre, se valorizadas em fetos com suspeita de doença cromossômica, nomeadamente: ausência dos ossos próprios do nariz, regurgitação tricúspide e inversão do fluxo do ducto venoso.^{28,29}

Se estes rastreios forem positivos, a grávida deve ser referenciada a consulta de genética e ser submetida a uma das técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal de S. Down, nomeadamente amniocentese ou biópsia de vilosidades coriônicas, para posterior análise do cariótipo.¹³

A detecção de ADN (ácido desoxirribonucleico) fetal livre no sangue materno constitui um método recente e promissor, uma vez que este ADN apenas é detectável durante a gravidez em causa, é um método não invasivo e tem demonstrado maior sensibilidade e menor número de falsos positivos, quando comparado com os rastreios do primeiro e segundo trimestres.^{13,19,30}

O diagnóstico pós-natal implica colheita de sangue ou fibroblastos derivados da pele ao indivíduo afectado e posterior análise do cariótipo.^{9,31}

1.4 Fenótipo

Os fenótipos da S. Down são variáveis, mas a doença é, geralmente, facilmente diagnosticável ao nascimento.^{32,33} Estes indivíduos apresentam braquicefalia e cabelo fino e escasso. A aparência facial é característica, nomeadamente: face redonda, orelhas pequenas e baixamente implantadas, fendas palpebrais oblíquas, pregas epicânticas, manchas de Brushfield em torno da íris, face média hipoplásica, nariz pequeno e base nasal achatada, boca pequena, lábios finos, macroglossia, língua protusa e queixo pequeno (fig.2A). Outras manifestações incluem: hipotonia, hiporreflexia, baixa estatura, hiper flexibilidade, hiperlaxidão ligamentar, pescoço curto, pele excessiva na nuca, aumento do espaço entre o 1º e 2º dedos dos pés - sinal da sandália (fig.2B), mãos curtas e largas geralmente com uma única prega palmar transversa (fig.2C) e clinodactilia do quinto dedo.^{9,17,18,19,24,32,33,34}



A - Aparência facial típica B – Sinal da sandália C – Prega palmar única

Fig.2 – Características fenotípicas da S. Down. Fonte: Lissauer, T. (2012)

1.5 Patologias Associadas

Muitas crianças com S. Down apresentam malformações congénitas que necessitam de intervenção médica e cirúrgica.³⁵ Cerca de 50% destes indivíduos apresenta CPC e 10% têm malformações gastrointestinais, principalmente atresia duodenal, pâncreas anular, ânus imperfurado, doença de Hirschsprung, fístula traqueoesofágica e hérnia umbilical.^{9,17,18,26,36} Em 4-18% existe hipotiroidismo congénito, apesar da forma adquirida ser mais frequente (40%).^{18,37} Em 6% dos casos há luxação congénita da anca e em 3% cataratas congénitas.^{19,36} Há maior incidência de laringotraqueomalácia, hipoplasia pulmonar e do timo, sendo as malformações do sistema urogenital também mais frequentes.³⁶

Nos últimos 50 anos, a sobrevivência da S. Down durante o primeiro ano de vida aumentou significativamente, de menos de 50% para mais de 90%.³⁸ Apesar da melhoria dos cuidados de saúde ter conduzido ao aumento da esperança média de vida destes indivíduos, eles continuam a sofrer de várias patologias importantes, particularmente durante os seus primeiros anos de vida.^{37,39} Também, muitas doenças relacionadas com o envelhecimento manifestam-se mais precocemente nos indivíduos com S. Down.³⁷

Estes pacientes apresentam um grau variável de défice motor e cognitivo.^{8,18} As alterações da marcha e a hipotonia, que em alguns casos é muito marcada, poderão contribuir para o atraso motor verificado.²⁵ O quociente de inteligência é baixo na infância, estabilizando na adolescência, podendo ser leve (QI 50-70), moderado (QI 35-50) ou severo (QI 20-35).^{25,26} Verifica-se atraso da linguagem, havendo dificuldades na articulação verbal e fonação, agravadas pelas suas características faciais dismórficas.⁴⁰ Em 75% dos indivíduos há défice auditivo (com otite média serosa em 50-70% dos casos)

e em 60% patologia oftalmológica, principalmente estrabismo (27-57%), erros refractivos graves (27-77%), nistagmo (20%) e cataratas (15%), havendo também maior incidência de glaucoma e obstrução do canal lacrimal.^{25,26} Para além das suas características faciais, a hipertrofia amigdalina contribui para os 50-75% de casos de síndrome de apneia obstrutiva do sono.⁴¹ Há maior incidência de hipertensão pulmonar (HTP), tendo estes indivíduos maior susceptibilidade a infecções, principalmente respiratórias.^{26,36,38,42} Indivíduos sem CPC adquirem frequentemente prolapso da válvula mitral (46%) e regurgitação aórtica (17%) na adolescência ou idade adulta.^{25,30,42,43} A hipodontia e atraso na erupção dentária ocorrem em 23% dos casos.²⁶ As patologias hematológicas são frequentes, nomeadamente macrocitose (66%), policitémia (18-64%), anemia (3%) e leucemia (1%).^{2,18,25,26,36} Há aumento da incidência de patologia dermatológica, principalmente foliculite (50-60%), hiperqueratose palmoplantar (40.8%) e dermatite seborreica (30.9%).²⁵ Doenças auto-imunes, como doença celíaca (5%), diabetes *mellitus* tipo 1 (1%) e vitiligo são igualmente frequentes.^{25,26} Existe aumento de doença ortopédica nestes indivíduos, principalmente instabilidade atlanto-axial (10%), hipoplasia vertebral, escoliose, artrite e osteoporose.^{18,25,26,36,41} Autismo ocorre em 1% das crianças e 17.6% dos indivíduos com menos de 20 anos tem patologia psiquiátrica, mais frequentemente perturbação de défice de atenção e hiperactividade (6.1%) e comportamento agressivo (6.5%); 25.6% dos adultos tem algum tipo de patologia psiquiátrica, mais frequentemente depressão *major* (6.1%) e comportamento agressivo (6.1%).^{25,26} Há igualmente um aumento do risco de patologia neurológica, nomeadamente convulsões e doença de Moyamoya.²⁶ Há maior incidência de doença tiroideia (40%), excesso de peso (47%), obesidade (31%), obstipação e doença do refluxo gastroesofágico.^{13,25,26,42} O atraso estatura-ponderal tem início na fase pré-natal e é mais evidente em crianças com CPC.²³ Nesta população, a puberdade inicia-se mais precocemente, tendo o sexo masculino fertilidade diminuída e o feminino menopausa mais precoce.^{23,25} Existe um aumento significativo do risco de desenvolvimento de Doença de Alzheimer em idade precoce (40 anos), sendo que, aos 60 anos, 50-70% dos indivíduos tem demência.^{2,25,41}

Apesar da incidência de leucemia e tumores do testículo estar aumentada na população com S. Down, o risco de desenvolver a maior parte dos tumores sólidos é menor.^{2,25,36} Também, indivíduos do sexo feminino aparentam estar menos predispostos a desenvolver cancro da mama, possivelmente pela menor esperança média de vida ou menopausa mais precoce.^{36,37} Nestes indivíduos há igualmente uma menor incidência de hipertensão arterial.^{2,19}

1.6 Tratamento e Seguimento

Não existe tratamento para a S. Down, pelo que apenas podem e devem ser tratadas as complicações que lhe são associadas.¹⁹

As patologias destes indivíduos devem ser monitorizadas e idealmente os doentes devem ser submetidos a avaliação periódica com eventual realização de exames complementares dirigidos às doenças mais frequentemente associadas a esta síndrome.²⁵ Devem igualmente realizar vacina antipneumocócica e da gripe anualmente e profilaxia da infecção por vírus sincicial respiratório.^{19,25,26,36}

1.7 Prognóstico

Actualmente, muitas das patologias médicas associadas à S. Down são tratáveis, pelo que a esperança média de vida aumentou de apenas 12 anos em 1940 para cerca de 60 anos nos países desenvolvidos.^{6,7,22,23,44} Mais de 85% das crianças sobrevivem ao primeiro ano de vida e pelo menos 50% vive mais de 50 anos.^{9,24}

O diagnóstico correcto e atempado, seguimento clínico, profilaxia e tratamento das patologias médicas e cirúrgicas associadas, são essenciais para a existência de um prognóstico favorável.^{25,26} Por outro lado, a diversidade de fenótipos e existência e gravidade de outras patologias determinam diferentes prognósticos.^{25,26}

A morbilidade e mortalidade dos indivíduos com S. Down é predominantemente definida pela existência e gravidade da CPC.^{6,7,15,32,42}

As principais causas de internamento hospitalar são as CPC, infecções respiratórias e patologia hematológica (anemia) e a mortalidade neonatal e infantil é 5 e 8 vezes superior, respectivamente, nos indivíduos com S. Down comparativamente à população geral, factor principalmente atribuível à CPC.^{39,40,44}

Existe uma forte correlação entre a presença de CPC e a mortalidade durante os 10 primeiros anos de vida, sendo o prognóstico melhorado se a mesma for corrigida cirurgicamente em idade precoce.³⁷ As principais causas de morte, em todas as idades, são as infecções respiratórias e as cardiopatias.^{10,37,42}

2. CARDIOPATIA CONGÉNITA NA SÍNDROME DE DOWN

2.1 Definição e Epidemiologia

A CPC é uma anomalia estrutural ou funcional do coração que está presente ao nascimento, resultante dum desenvolvimento anormal no período embrionário.^{3,45}

Considerando todas as patologias congénitas, estima-se que a cardíaca represente 40% dos casos, sendo a mais frequente e a que mais contribui para o aumento da morbilidade e mortalidade, com uma incidência de 1% na população geral.^{4,45,46}

Em 30% dos casos ocorre associada a síndromes genéticas ou malformações extracardíacas e em 4-10% à S. Down.³⁻⁵

A incidência e tipos de CPC em doentes com S. Down variam consoante os estudos efectuados e as suas características populacionais.^{4,5,6,14,15,43,45,47-53} Entre 16-65% destes indivíduos têm CPC, sendo que na Europa e Estados Unidos da América os defeitos do septo aurículo-ventricular tipo completo (DSAVc) são os mais frequentes -60%- , na Ásia são os defeitos do septo ventricular (DSV) -40%- e na América Latina os defeitos do septo auricular tipo *ostium secundum* (DSA OS) -40%.^{12,49}

Na Europa, a incidência de CPC na S. Down varia entre 35-65%, consoante os estudos.^{19,23,36,42,54} As CPC mais frequentemente associadas ao S. Down são: defeitos do septo aurículo-ventricular (DSAV) -30-60%- , DSV -20-35%- , DSA OS -8-10%- , persistência do canal arterial (PCA) -7% e tetralogia de Fallot (TF) isolada -3-7% -, sendo que em 1% dos casos existe coartação da aorta, arco aórtico direito ou artérias subclávias direitas aberrantes.^{3,11,23,25,36,52,54}

A incidência de CPC na S. Down é superior no sexo feminino.²³ No que respeita a DSAV, verificou-se que o sexo feminino e a raça negra são duas vezes mais afectados, sendo a raça hispânica menos afectada que a caucasiana.^{3,44,51,52}

2.2 Etiologia e Factores de Risco

A elevada incidência mas penetrância incompleta das CPC na S. Down sugere a existência de genes em outros cromossomas (que não o 21), que contribuam para o desenvolvimento destas cardiopatias.^{3,20,45,46,55} Assim, a S. Down é considerado um factor de risco para CPC, representando uma condição génica sensibilizante, na qual outros genes e factores epigenéticos e ambientais actuam, contribuindo para o aumento da incidência de doença cardíaca.^{3,44,55,56,57}

Os factores de riscos para CPC identificados são: doenças maternas (fenilcetonúria, diabetes pré-gestacional e doença febril durante o 1º trimestre, principalmente rubéola), toma de medicamentos durante a gravidez (talidomida, isotretinoína e bendectina) e tocolise com indometacina.^{57,58,59} A toma de anti-inflamatórios não esteróides (naproxeno, diclofenac, cetoprofeno, indometacina e sulindac) e de trimetoprim-sulfonamida durante a gravidez, obesidade e exposição materna a solventes, tintas, pesticidas e poluição ambiental foram associadas a maior incidência de CPC.^{47,58}

A hiperhomocisteinémia materna tem sido associada a aumento do risco de CPC, sendo que a suplementação materna com ácido fólico e vitamina B12 diminui o risco de CPC em indivíduos com S. Down (à excepção dos DSV).^{3,60}

Doença materna febril e infecção por influenza têm sido associadas a aumento da incidência de DSAV.⁵⁹ O consumo materno de tabaco tem sido relacionado com DSAV, TF e defeitos do septo auricular (DSA) e o de álcool com DSV.^{3,57,58}

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico pré-natal de S. Down é indicação para realização de ecocardiografia fetal, da mesma maneira que, perante diagnóstico de CPC, deve ser realizada análise do cariótipo.²⁷ A ecocardiografia fetal é diagnóstica a partir das 10-12 semanas de gestação e detecta DSAV, DSV grandes e TF, sendo um recurso importante na adequação da abordagem ao recém-nascido.^{3,33,47,51}

No período pós-natal, é recomendado o rastreio de CPC por oximetria de pulso a todos os recém-nascidos.^{50,57}

Pela maior incidência de CPC na S. Down, todos os recém-nascidos com esta síndrome devem ser submetidos a estudo ecocardiográfico (exame mais sensível na detecção de CPC) ou electrocardiografia (ECG), se o primeiro não for possível, dado que o exame objectivo completo detecta apenas 50% das CPC.^{3,4,14,15,50}

Recomenda-se que às 6 semanas de vida seja conhecido o estado cardíaco das crianças e, nas que tiverem patologia, esteja estabelecido um plano de intervenção.⁵⁰ Assim, se o exame clínico ou ECG do recém-nascido estiverem alterados, este deve ser avaliado por Cardiologia Pediátrica, com realização de ecocardiograma, nas primeiras duas semanas de vida.⁵⁰ Nos casos em que foi realizado ecocardiograma após o nascimento e este é patológico, a criança deve ser referenciada para esta especialidade na mesma altura, sendo que em ambos os casos deve ser estabelecido um plano de tratamento até às 6 semanas de vida.⁵⁰ Se não houver alterações no exame clínico nem nos exames

complementares de diagnóstico, os recém-nascidos devem realizar um ecocardiograma às 6 semanas de vida e ser referenciados para Cardiologia Pediátrica.⁵⁰

2.4 Apresentação Clínica

Difere consoante a patologia, pelo que será desenvolvida adiante.

2.5 Tratamento

A maioria das CPC associadas ao S. Down requer tratamento cirúrgico, devendo este ocorrer nos primeiros anos de vida, de forma a obter um prognóstico mais favorável, principalmente nas CPC que possam provocar HTP.⁵⁰

Aspectos mais pormenorizados sobre o tratamento serão discutidos adiante.

2.6 Seguimento

Indivíduos com S. Down com ou sem CPC necessitam de seguimento durante toda a vida, pela possibilidade de surgimento de complicações ou patologia cardíaca *de novo*.¹³

É importante a prevenção da endocardite infecciosa (EI) nestes indivíduos com patologia cardíaca estrutural, através da higiene oral, evicção de *piercings* corporais, de tatuagens, de injeção de substâncias ilícitas e profilaxia antibiótica previamente à realização de procedimentos invasivos.⁵⁰

2.7 Profilaxia

A prevenção primária das CPC consiste em medidas maternas, incluindo a vacinação contra a rubéola, controlo da glicémia, evicção de medicamentos teratogénicos, do contacto com indivíduos com doenças febris, da exposição a solventes orgânicos, tabaco e poluição ambiental e toma de suplementos durante a gravidez.⁴⁷

2.8 Prognóstico

As CPC representam a principal causa de morte nos dois primeiros anos de vida de pacientes com S. Down, estando o prognóstico relacionado com o diagnóstico e tratamento adequados e precoces.^{3,6,7,23,32,61}

Se estas não forem tratadas, agravar-se-á a função cardíaca, surgindo doença valvular, arritmias e insuficiência cardíaca (IC).⁶¹ Por outro lado, as CPC condicionam maior susceptibilidade a infecções, atraso estatura-ponderal e doença vascular pulmonar.^{2,42,54}

Actualmente, a mortalidade peri-operatória da correcção de CPC é semelhante em indivíduos com e sem S. Down.⁶² No entanto, o tempo de internamento pós-cirúrgico é mais longo (principalmente nos casos de correcção de DSAV, DSV e TF) e existem comorbilidades, nomeadamente HTP, obstrução da via aérea e hipotireoidismo, que condicionam maior período de ventilação e permanência em Unidade de Cuidados Intensivos, no primeiro caso.^{11,13,63,64} As arritmias auriculares e infecções respiratórias são as complicações pós-cirúrgicas mais frequentes.¹⁰

Tem sido verificada maior incidência de eventos cardiovasculares *major* (doença coronária isquémica e acidente vascular cerebral) nos indivíduos com S. Down, em relação à população geral.⁶⁵ A obesidade, diabetes *mellitus*, hipotireoidismo, CPC e possível resistência à leptina têm sido propostos na explicação deste fenómeno.⁶⁶ A própria CPC, procedimentos cirúrgicos decorrentes da mesma, arritmias auriculares, HTP e doença de Moyamoya podem justificar esse aumento.⁶⁵ Por outro lado, foi identificado em fetos com S. Down aumento dos níveis de apolipoproteína A e de colesterol total.⁶⁶

O uso de biomarcadores - troponina como marcador de lesão miocárdica, PIIIP (*procollagen III peptide*) como marcador de fibrose miocárdica e remodelação do estroma e péptidos natriuréticos de tipo B (BNP e NT-proBNP) como marcadores de IC - tem sido sugerido como método de seguimento e prognóstico de CPC em crianças.⁶⁷

3. CARDIOPATIAS ESPECÍFICAS

3.1 DEFEITOS DO SEPTO AURÍCULO-VENTRICULAR

3.1.1 Definição e Epidemiologia

Esta CPC é caracterizada pela existência de vários defeitos cardíacos resultantes de diferentes graus de desenvolvimento incorrecto da porção terminal do septo auricular, do septo interventricular e das válvulas aurículo-ventriculares (AV).^{64,68} Em todos os casos, existe uma válvula AV comum, posição mais anterior da válvula aórtica e aumento da relação entre o tracto de entrada e saída do ventrículo esquerdo (VE).^{10,33,34} As variações anatómicas dos folhetos da válvula AV comum relativamente a si próprios, estruturas septais e junção AV determinam diferentes tipos de DSAV.¹¹

Segundo a *International Paediatric and Congenital Cardiac Code*, esta CPC é dividida em três tipos: completo, parcial e intermédio (ou transitório), havendo ainda diferenciação entre defeitos com ventrículos não-equilibrados.⁶⁹

A válvula AV comum possui 5 folhetos, sendo os 2 centrais comuns aos componentes direito e esquerdo.³⁴

No tipo parcial (*ostium primum* ou DSA *ostium primum* – DSA OP), os 2 folhetos da válvula AV unem-se, pelo que, apesar de só haver um anel valvular AV, existem dois orifícios, um para cada ventrículo, havendo *shunt* apenas acima deste nível – *shunt* auricular (figs.3A e 4A).^{18,33,34,69} Menos frequentemente, os folhetos valvulares estão apenas parcialmente fundidos e anexados ao septo auricular, havendo *shunt* ventricular – defeito habitualmente conhecido por DSV de entrada (fig.4B).⁶⁹ A parte esquerda da válvula AV possui geralmente uma comissura mediana, correspondente a um intervalo entre os folhetos superior e inferior da mesma, por onde pode existir regurgitação.^{9,34,69}

No tipo completo (DSAVc - mais frequente, 56-75% dos casos), os 2 folhetos centrais da válvula estão separados um do outro, do septo interventricular e do interauricular, o que resulta na existência de um orifício AV único para ambos os ventrículos (fig.3B).^{33,34,64,69} Adicionalmente, estas alterações condicionam *shunts* auriculares e ventriculares, com desproporção importante entre os tractos de entrada e saída ventricular, sendo frequente a insuficiência da válvula AV e obstrução do tracto de saída do VE (fig.4C).^{10,64} Dependendo da morfologia e inserção do folheto superior (anterior) da válvula AV comum, existem 3 tipos de DSAVc: A, B e C – pela classificação Rastelli.^{64,70} Nos defeitos tipo A, os mais frequentes na S. Down e de maior facilidade de correcção cirúrgica, o folheto está quase completamente aderente ao VE e está firmemente aderente ao septo ventricular por múltiplas inserções de cordas tendinosas.^{64,70} No tipo B, o folheto adere ao septo ventricular por um músculo papilar anormal do ventrículo direito (VD).⁷⁰ No tipo C, raro na S. Down, o folheto não está aderente ao septo ventricular.^{64,70}

No tipo intermédio (ou transitório), existe defeito *ostium primum* e DSV, logo abaixo das válvulas AV, havendo contudo 2 orifícios AV separados.⁶⁹

Os DSAV podem ser diferenciados entre si pela existência de ‘desequilíbrio ventricular’ (*ventricular imbalance*), que ocorre em 6-10% dos casos, em que a posição desigual da válvula AV comum condiciona diferentes graus de hipoplasia ventricular.⁶⁹

O defeito Gerbode, considerado por alguns autores um DSV, pode ser considerado um subtipo dos DSAV.⁶⁹ Neste caso, há comunicação entre a aurícula direita (AD) e o VE.⁶⁹

Os DSAV correspondem a 4-7% de todas as CPC.^{33,69} Em 35% dos casos estão associados a patologia cromossómica, 50-74% da qual S. Down.^{71,72} Por outro lado, a

incidência de DSAV na S. Down é 20-25%.^{45,46,56,69} O tipo mais frequente nesta síndrome é o DSAVc com boa função da válvula AV, sem outras patologias cardíacas associadas, havendo contudo algumas associações com TF.^{34,69,73}

Os principais tipos de DSAV são os completos e os parciais, sendo estes últimos geralmente limitados aos DSA OP. Adicionalmente, não existe consenso na inclusão e nomenclatura de defeitos tipo intermédio/transitório na definição de DSAV, havendo autores que não consideram essa subdivisão. Adicionalmente, o defeito mais frequente na S. Down é o completo. Por estas razões, optámos por abordar neste trabalho as formas completas e parciais tipo *ostium primum* desta CPC.

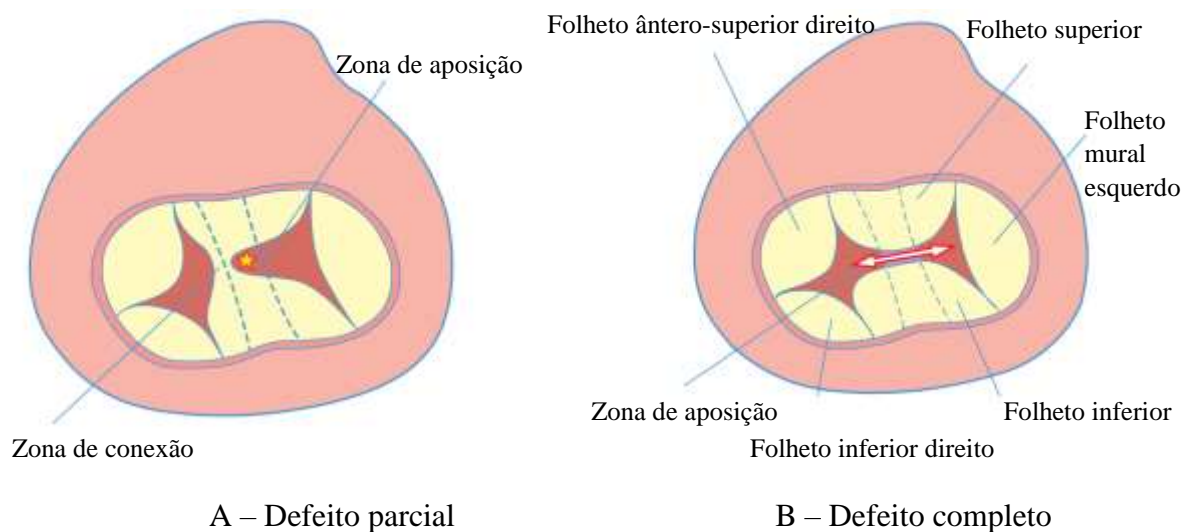


Fig.3 – A relação entre os folhetos da válvula aurículo-ventricular comum determina a anatomia dos orifícios da mesma. Fonte: Craig, B (2006)

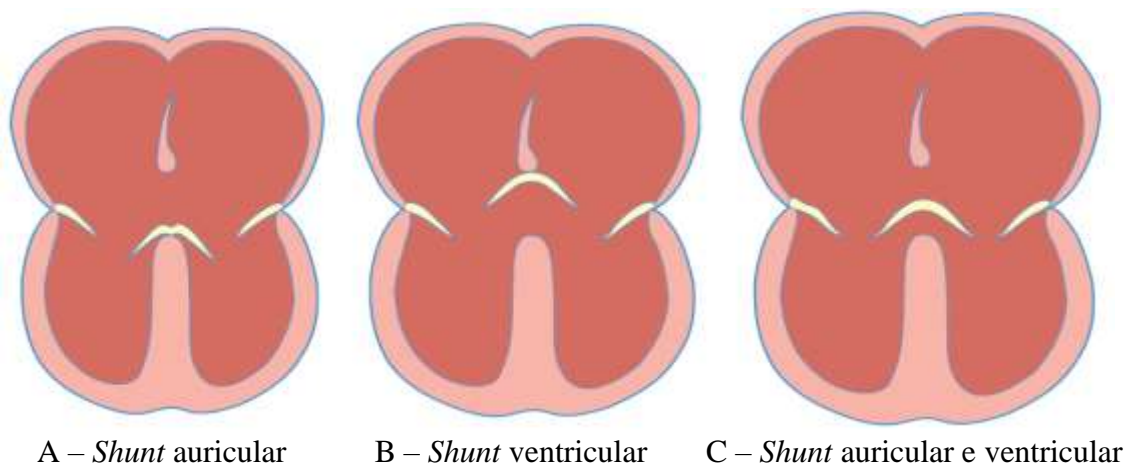


Fig. 4 – A relação da válvula aurículo-ventricular comum com os septos determina diferentes graus de *shunt*. Fonte: Craig, B (2006)

3.1.2 Etiologia

Os DSAV resultam de um incorrecto desenvolvimento embrionário das estruturas envolvidas na septação AV, tendo os coxins endocárdicos, protrusão mesenquimatosa dorsal e cápsula mesenquimatosa (*mesenchymal cap*) um papel fundamental.^{45,46,68,70,74}

O gene mais frequentemente associado aos DSAV é o CRELD1 (*cysteine rich with epidermal growth factor like domain 1*), que codifica uma proteína que funciona como molécula de adesão e é expressa durante o desenvolvimento do coxim endocárdico.^{2,19}

3.1.3 Fisiopatologia

Nos defeitos completos existe *shunt* a nível auricular e ventricular, bem como insuficiência variável da válvula AV.^{18,33,34} Inicialmente, existe igualização das pressões ventriculares.³⁴ Com a diminuição da resistência vascular pulmonar (RVP) após o nascimento, aumenta o *shunt* esquerdo-direito, com consequente aumento do fluxo pulmonar (risco de HTP e doença vascular obstrutiva pulmonar) e retorno venoso pulmonar.⁴⁴ Este mecanismo, juntamente com a insuficiência da válvula AV, irá contribuir para a sobrecarga e consequente dilatação das cavidades cardíacas.^{14,18,33,34}

Nas crianças com S. Down, as pressões vasculares pulmonares tardam a diminuir após o nascimento, podendo inclusivamente manter-se elevadas. Adicionalmente, estes indivíduos têm maior incidência de HTP, mesmo na ausência de cardiopatia.^{13,14} Estas condições predispõem a inversão do fluxo sanguíneo pelo defeito, com consequente *shunt* direito-esquerdo (síndrome de *Eisenmenger*) a nível auricular e ventricular.^{13,18,44} O desenvolvimento de doença vascular obstrutiva pulmonar irreversível é contra-indicação para tratamento cirúrgico e limita de forma importante a terapêutica médica, com consequente agravamento do prognóstico.¹⁴

Nos defeitos parciais (*ostium primum*), existe *shunt* esquerdo-direito através do *ostium primum* e possível regurgitação pelo defeito da válvula esquerda.^{35,36} Contudo, o aumento da pressão nas cavidades direitas não é geralmente marcado, sendo o *shunt* moderado e a regurgitação valvular esquerda leve a moderada.^{18,34}

Adicionalmente, pode ocorrer *shunt* directo entre o VE e AD.^{18,34}

3.1.4 Clínica

Nos defeitos completos, surge, na maioria dos recém-nascidos, dispneia ligeira, cianose com o choro (pela inversão do *shunt* com o esforço) e hepatomegália.³⁴ Entre as 2-6 semanas de vida, com a diminuição da RVP, surgem sinais de IC, nomeadamente:

taquicárdia, taquipneia, tiragem subcostal e intercostal, cansaço e diaforese durante a alimentação, atraso estatura-ponderal, infecções respiratórias recorrentes e cianose intermitente.^{18,33,34,64,70} Contudo, se houver insuficiência valvular marcada ou *shunts* importantes ao nascimento, os sinais de IC surgem na primeira semana de vida.^{33,34,75}

Nos defeitos parciais, os indivíduos podem ser assintomáticos, ou, em caso de DSA ou insuficiência valvular moderados, apresentarem fadiga, intolerância ao esforço e infecções respiratórias de repetição.^{18,33,34}

Tanto no defeito completo como no parcial poderá surgir, ao exame objectivo: hepatomegália, impulso direito, S1 normal ou aumentado, P2 aumentado, geralmente com desdobramento fixo, sopro de ejeção pulmonar, sopro meso-diastólico no bordo esternal inferior esquerdo ou ápex e sopro holossistólico no ápex cardíaco.^{18,33,34,70,76}

Nos casos de doença vascular pulmonar obstrutiva grave, o S2 pode ser palpável no foco pulmonar e pode existir sopro sistólico no bordo esternal inferior esquerdo.^{18,33,34,70}

Em qualquer caso, se houver *shunt* direito-esquerdo, ocorre cianose, especialmente observável na região peribucal e dedos das mãos e pés.^{14,18,33,34}

3.1.5 Diagnóstico

Os DSAV são diagnosticáveis por ecocardiografia fetal, apesar deste método não detectar 2/3 dos casos de DSAVc, razão pela qual deve ser sempre realizado ecocardiograma no período neonatal.^{4,50,75}

No RX tórax (RXT), é possível detectar cardiomegália (mais evidente nos defeitos completos) e aumento da vascularização pulmonar.^{18,34} Se doença pulmonar vascular obstrutiva, apenas a artéria pulmonar e os seus ramos são proeminentes, sendo a vasculatura periférica menos evidente.³³

No ECG, nos defeitos completos, surge padrão de sobrecarga do VD (aumento da amplitude da onda R e ondas T positivas em V1) e do VE (ondas Q profundas e ondas R e T de amplitude aumentada em V5 e V6).^{34,70} Nos defeitos parciais, surge bloqueio AV de 1º grau, bloqueio de ramo direito e sinais de sobrecarga diastólica do VD.^{3,5,18} Em ambos, poderá existir desvio esquerdo e superior do eixo QRS, tanto maior quanto maior for o defeito, bloqueios AV e sinais de hipertrofia ventricular direita (HVD), esquerda (HVE) ou ambas, dependendo do grau do defeito e existência de HTP.^{5,14,18,33,34,69}

O estudo ecocardiográfico é o método preferencial para o diagnóstico, permitindo avaliar as cavidades cardíacas, defeitos septais, válvulas, cardiopatias associadas e, por doppler, regurgitação da válvula AV e *shunts* auriculares e/ou ventriculares.^{18,33,34,69}

O cateterismo cardíaco e angiografia cardíaca estão indicados na suspeita de HTP irreversível, estando por isso especialmente indicados em indivíduos com S. Down.⁷⁰

A ressonância magnética (RM) cardíaca está indicada quando é necessária quantificação dos volumes e funções ventriculares e *shunts*.⁷⁷

A ventriculografia esquerda selectiva é útil no diagnóstico de DSAVc. Detecta-se a morfologia da válvula AV (que geralmente regurgita para ambas as aurículas), distorção do tracto de saída do VE (deformidade “em pescoço de ganso”) e *shunt* do VE para a AD.¹⁸

3.1.6 Tratamento

O tratamento do DSAV é cirúrgico, uma vez que não ocorre encerramento espontâneo do defeito, devendo o mesmo ser realizado precocemente, pelo risco aumentado de HTP.^{33,64}

No defeito completo, a cirurgia correctora deve ser realizada antes dos 3 meses.^{13,33,50,69,76} O procedimento consiste no encerramento do DSA e DSV, com reparação da patologia valvular (construção de dois componentes valvulares separados) e correcção das patologias associadas.⁷⁰ A reparação dos defeitos septais pode ser realizada com recurso a um ou dois remendos ou técnica do remendo único modificada, em que a válvula AV é suturada ao septo interventricular e o DSA é encerrado com remendo único (fig. 5).^{69,70,78}

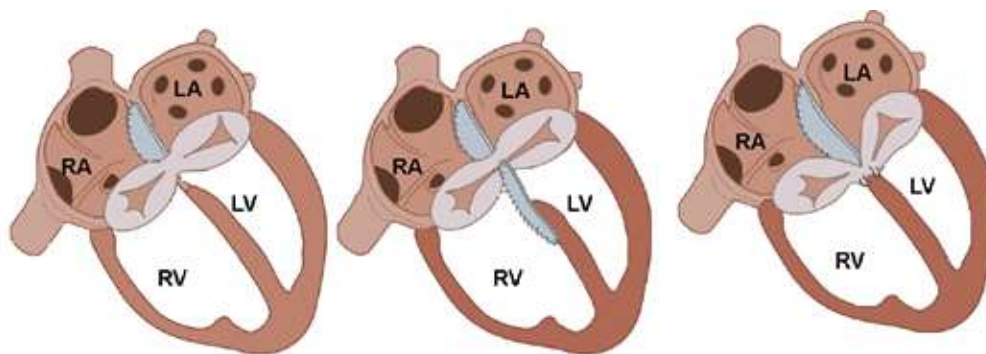
O tratamento paliativo está indicado em doentes de alto risco, tendo por objectivo a diminuição do fluxo e pressão arterial pulmonar (PAP).⁷⁰

No defeito parcial, a cirurgia pode ser realizada aos 2 anos ou posteriormente, estando recomendada quando existe sobrecarga significativa do VD.^{34,69} A técnica mais utilizada é a de remendo único.⁶⁹

O tratamento médico, em ambos, deve ser efectuado em condições pré-cirúrgicas e é dirigido à IC.^{70,76} Deve ser realizada profilaxia de EI durante toda a vida.³⁴

No caso de ventrículos não-equilibrados, as opções diferem: quando o VD ou VE são muito subdesenvolvidos deve ser considerada terapêutica paliativa univentricular, estando a reparação biventricular indicada aquando da existência de hipoplasia ligeira do VD.⁷⁶ Nos casos de hipoplasia moderada a grave, a decisão de efectuar reparação univentricular baseia-se no índice valvular AV (área da válvula esquerda/área AV).⁶⁹

No adulto, as indicações cirúrgicas são: encerramento do defeito parcial se houver sobrecarga de volume do VD significativa e reparação da válvula AV em doentes sintomáticos com regurgitação moderada a grave. Doentes assintomáticos com regurgitação da válvula esquerda moderada a grave e diâmetro telesistólico do VE > 45mm e/ou disfunção do VE (fracção de ejeção do VE < 60%) devem ser submetidos a cirurgia valvular quando outras causas de disfunção do VE estejam excluídas.⁷⁷



A – Remendo único

B – Remendo duplo

C- Remendo único modificado

Fig.5 – Técnicas para correcção cirúrgica dos defeitos do septo aurículo-ventricular

Legenda: RA: aurícula direita; LA: aurícula esquerda; RV: ventrículo direito; LV: ventrículo esquerdo. Fonte: Calkoen EE et al. (2016)

3.1.7 Prognóstico e Seguimento

A taxa de sobrevivência aos 10 anos em crianças com DSAV aumentou de 78% para 94% nos últimos 40 anos.⁷²

No tipo completo, o prognóstico depende do grau do *shunt* esquerdo-direito, da elevação da RVP e gravidade da insuficiência da válvula AV comum.¹⁸ Metade das crianças com este defeito morre no primeiro ano de vida, geralmente por IC ou pneumonia.⁷⁰ Nas que sobrevivem, instala-se doença pulmonar vascular irreversível, na maior parte dos casos até os 2 anos.^{50,64,70} A sobrevivência, na ausência de tratamento, é de 4% aos 5 anos. A mortalidade por cirurgia dos DSAVc é 5-10%, sendo a sobrevivência de 83% aos 10 anos, com ausência de necessidade de reintervenção em 80-95% dos casos.^{70,76}

No tipo parcial, o prognóstico depende do grau de comunicação interauricular e de deformação valvular que são, geralmente, leves a moderados.^{18,34} A taxa de mortalidade cirúrgica é baixa (1-2%).³³ Após a cirurgia, a sobrevivência é de 76% aos 40 anos, com reintervenção em 11% dos casos.⁷⁶

Sem tratamento, 44% das crianças com S. Down e DSAVc morre nos primeiros anos de vida.⁷⁹

Em comparação com a população geral, pacientes com S. Down têm geralmente maior tempo de permanência em Unidade de Cuidados Intensivos, com maior necessidade de ventilação e complicações respiratórias no período pós-operatório, mas apresentam geralmente menor incidência de anomalias da válvula AV, formas ventriculares não-equilibradas e obstrução do tracto de saída do VE, condições que agravariam o prognóstico cirúrgico.^{69,79} Alguns estudos verificaram que a taxa de mortalidade é semelhante na população com e sem S. Down.^{4,5} Contudo, estudos recentes demonstram diminuição da mortalidade precoce em indivíduos com S. Down.^{69,80}

Também, verificou-se que doentes com S. Down têm melhores resultados e menores taxas de reintervenção, comparativamente à população geral.^{69,72,76,79}

A S. Down é factor de risco para desenvolvimento de bloqueio aurículo-ventricular pós-cirúrgico.^{3,4,5} Após a cirurgia, 5% dos pacientes desenvolvem fibrilhação auricular ou flutter auricular e 30% arritmias ventriculares.⁶

No entanto, a cirurgia para correcção dos DSAVc em pacientes com S. Down deve ser efectuada no primeiro ano de vida.⁷⁹

A periodicidade do seguimento destes indivíduos depende da existência de doença residual.⁷⁷

3.2 DEFEITOS DO SEPTO VENTRICULAR

3.2.1 Definição e Epidemiologia

Esta CPC corresponde à existência de uma solução de continuidade no septo interventricular, representando a CPC mais frequente na população geral (20% do total nos casos isolados).^{34,81}

Existem várias nomenclaturas para os DSV, sendo uma delas a divisão entre perimembranoso (80%), muscular (5-20%), de entrada ou aurículo-ventricular (8-10%), infundibular (5-8%) e de Gerbode.^{69,82}

3.2.2 Etiologia

A comunicação interventricular (CIV) resulta de um desenvolvimento embrionário incorrecto das estruturas envolvidas na formação do septo interventricular.

3.2.3 Fisiopatologia

A dimensão do defeito septal, pressões ventriculares, RVP e resistência vascular sistémica (RVS) determinam as consequências hemodinâmicas desta cardiopatia.^{18,81}

No início, existe igualização das pressões ventriculares e, com a diminuição da RVP, desenvolve-se *shunt* esquerdo-direito (fig.6).^{34,81} Quando existe uma pequena comunicação (geralmente $<0.5 \text{ cm}^2$), o defeito é restritivo e a pressão do VD é normal. Em defeitos grandes, não restritivos (geralmente $> 1.0 \text{ cm}^2$), a direcção do *shunt* é determinada pela RVP.¹⁸ Nestas situações, poderá haver sobrecarga de volume das cavidades cardíacas com compromisso do débito cardíaco (pela recirculação pulmonar desde o VE) e do leito capilar pulmonar, com desenvolvimento de doença vascular pulmonar irreversível e síndrome de Eisenmenger.^{18,34}

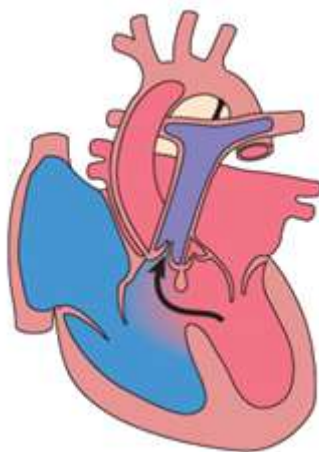


Fig.6 – Esquema representativo da fisiopatologia dos defeitos do septo ventricular.

Fonte: Lissauer, T. (2012)

3.2.4 Clínica

Crianças com defeito pequeno são geralmente assintomáticas, sendo apenas objectivável um sopro às 2-6 semanas de vida.^{18,34} Em defeitos moderados ou graves surge, entre o primeiro e sexto meses: polipneia, fadiga durante a alimentação, hipersudorese, atraso estatura-ponderal e infecções respiratórias frequentes, podendo em alguns casos surgir IC na primeira semana de vida.⁸

Ao exame objetivo, nos defeitos pequenos existe: sopro holossistólico de grau III-IV/VI, melhor audível no 3º ou 4º espaços intercostais (EIC) esquerdos com irradiação para o bordo direito do esterno e desdobramento fisiológico de S2.^{33,34} Nos defeitos moderados, poderá existir um sopro diastólico apical, indicando que o fluxo e retorno pulmonares estão significativamente aumentados.^{33,34} Nos defeitos grandes, existe

hepatomegália e sinais de hiperdinamismo cardíaco: precórdio proeminente, VD e VE palpáveis, desvio lateral do impulso apical e frémito no bordo esternal inferior esquerdo.^{18,33}

Em pacientes com síndrome de Eisenmenger surge: dispneia de esforço, dor torácica, síncope e hemoptise e ao exame objectivo verifica-se impulso no VD e aumento do P2, podendo não haver sopro de CIV.^{31, 81} A inversão do *shunt* provoca cianose central, hipocratismo digital e eritrocitose.^{31,34,81}

3.2.5 Diagnóstico

O RXT é normal nos DSV pequenos, havendo cardiomegália e aumento da vascularização pulmonar nos moderados e dilatação da artéria pulmonar nos grandes.^{33,34} Em casos mais graves, pode ocorrer edema intersticial e derrame pleural.^{8,18,34} Em casos de HTP grave, surge dilatação da artéria pulmonar e diminuição da vascularização pulmonar na periferia (oligoémia pulmonar – “árvore de inverno”).^{34,81}

O ECG nos DSV pequenos é normal, nos moderados (sem HTP) existem sinais de sobrecarga e hipertrofia do VE e nos grandes existe hipertrofia biventricular.^{18,33,34,81} Na síndrome de Eisenmenger verifica-se desvio direito do eixo, HVD e sobrecarga da AD.^{34,81}

O ecocardiograma é o exame preferencial de diagnóstico, permitindo a identificação e caracterização do *shunt* e patologias associadas.^{33,34}

O cateterismo cardíaco está indicado em caso de dúvida diagnóstica, como método de tratamento ou na suspeita de aumento da RVP.^{18,33,34} A angiografia identifica o número, dimensão e localização dos defeitos.^{33,81}

A RM cardíaca é utilizada em caso de dúvida diagnóstica ou para avaliação da sobrecarga do VE e quantificação do *shunt*.⁷⁷

3.2.6 Tratamento e Seguimento

Os defeitos pequenos encerram em 50% das situações, geralmente nos primeiros 2 anos, não havendo geralmente indicação cirúrgica.^{18,33,34} Os moderados encerram em 8% dos casos antes dos 2 anos e os que não o fazem determinam indicação cirúrgica ou apenas seguimento clínico regular.^{33,34} Nos defeitos grandes, o encerramento espontâneo é raro, existindo indicação cirúrgica.¹⁸

O encerramento do defeito pode ser realizado por cirurgia ou por cateterismo.³¹

As indicações para encerramento cirúrgico são: doente com defeito grave no qual os sintomas são refractários ao tratamento médico, lactentes de 6-12 meses com HTP, crianças com mais de 2 anos e débito pulmonar/sistémico superior a 2:1, crianças com DSV com insuficiência aórtica, obstáculo subaórtico ou obstáculo subpulmonar significativo e DSV infundibular (pelo risco de regurgitação aórtica).^{18,34}

No procedimento, é usado um remendo sintético ou de pericárdio para encerrar o defeito, devendo a cirurgia ser realizada no primeiro ano de vida da criança.³³

O encerramento por cateterismo é maioritariamente utilizado nos defeitos do septo muscular.³³

No adulto, o encerramento é recomendado em doentes com sintomas atribuíveis ao *shunt* esquerdo-direito através de DSV residual, na ausência de doença pulmonar grave e doentes assintomáticos com sobrecarga do VE atribuível ao DSV.⁷⁷

Pacientes com síndrome de Eisenmenger respondem bem à terapêutica com vasodilatadores arteriais pulmonares e transplantação cardíaca e pulmonar.³¹

O tratamento médico consiste no tratamento da IC.^{9,81} Em qualquer caso, há sempre necessidade de profilaxia da EI.³⁴

O seguimento destes doentes pode ser feito com recurso a ECG e ecocardiograma.¹⁸

3.2.7 Prognóstico

A evolução natural da doença depende da dimensão do defeito.¹⁸ Quando este é pequeno, pode surgir intolerância ao exercício, EI, arritmias e estenose subaórtica.¹⁸ Nos defeitos grandes, surgem infecções respiratórias frequentes, regurgitação aórtica, IC e HTP ou doença vascular obstrutiva pulmonar.^{18,31}

A taxa de mortalidade cirúrgica é inferior a 2% com bons resultados a longo prazo.³³ Adicionalmente, 6 meses após encerramento do defeito a antibioterapia profiláctica da EI pode ser descontinuada.³³

Na S. Down são mais frequentes os defeitos de entrada, seguidos dos perimembranosos. Nesta, a diminuição tardia ou a manutenção elevada da PAP atrasa o início da clínica, com consequente atraso no diagnóstico de DSV e maior probabilidade e rapidez de progressão da patologia e surgimento de complicações.^{6,9}

3.3 DEFEITOS DO SEPTO AURICULAR

3.3.1 Definição e Epidemiologia

É caracterizada por uma solução de continuidade no septo interauricular, com *shunt* contínuo entre as duas aurículas.^{33,34,83} É classificada em quatro tipos, consoante a localização do defeito no septo.^{18,34} No defeito tipo *ostium secundum* (75% dos casos dos DSA), a continuidade é na porção média do septo interauricular, na região da fossa oval.^{9,14,18,33,34} No defeito tipo *ostium primum* (15-20% dos casos de DSA), a abertura é na região inferior do septo interauricular, estando associado a disfunção das válvulas AV, sendo descrito como DSAV.^{34,83} No defeito tipo *sinus venosus* (5-10%), a abertura é na parte superior do septo auricular, próximo das veias cavas.^{31,34,83} O defeito tipo seio coronário é muito raro, localizando-se no local de abertura do seio coronário.^{34,83}

3.3.2 Etiologia

Resulta de um desenvolvimento embrionário incorrecto das estruturas envolvidas na formação do septo interauricular.

3.3.3 Fisiopatologia

O *shunt* interauricular é determinado pela *compliance* relativa dos ventrículos, dimensão do DSA e características da circulação pulmonar e sistémica.^{31,34} Após o nascimento, o VD tem uma parede muscular espessa e pressão inferior à do VE, existindo *shunt* esquerdo-direito (fig.7). Com a diminuição da RVP e aumento da *compliance* do VD, há intensificação do *shunt*. Em defeitos pequenos não existe fluxo de alta pressão pelo *shunt*.¹⁸ Contudo, em *shunts* grandes, poderá ocorrer dilatação das cavidades cardíacas direitas e da artéria pulmonar, com aumento do risco de desenvolvimento de doença vascular pulmonar e inversão do *shunt*.^{18,31,34}

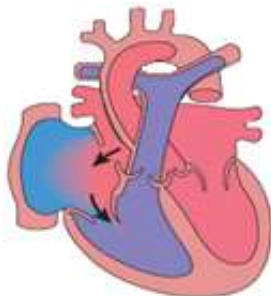


Fig.7 - Esquema representativo da fisiopatologia dos defeitos do septo auricular.

Fonte: Lissauer, T. (2012)

3.3.4 Clínica

Nos defeitos ligeiros a moderados, os sintomas surgem geralmente na quarta ou quinta décadas de vida.^{18,31,34,83} O aumento da rigidez do VE, com consequente disfunção do enchimento diastólico, provoca aumento do *shunt* esquerdo-direito e sobrecarga do VD, surgindo infecções respiratórias de repetição, dispneia de esforço e, em casos mais graves, arritmias auriculares (fibrilhação ou flutter auricular), HTP, IC direita e síndrome de Einsenmenger.^{18,31,34,83} A hipertensão arterial e doença arterial coronária contribuem também para a diminuição da *compliance* do VE.³¹

Nos defeitos grandes, os sintomas geralmente surgem às 3-6 semanas de vida, nomeadamente atraso estaturó-ponderal, polipneia, taquicárdia, intolerância ao esforço e infecções respiratórias de repetição. Se houver *shunt* direito-esquerdo, surgirá cianose.^{18,34,83}

Ao exame objectivo, poderá haver: hepatomegália, impulso ventricular direito, S1 normal ou desdobrado, com acentuação do som de encerramento da válvula tricúspide, desdobramento fixo de S2, sopro de ejeção no 2º EIC esquerdo, sopro meso-diastólico no 4º EIC esquerdo e sopro holossistólico no ápex no DSA OP.^{18,31,33,34}

Se elevação marcada da RVP, há aumento da intensidade do P2, podendo o S2 ser único, diminuição da intensidade dos sopros nos focos pulmonar e tricúspide e surgimento de sopro diastólico no foco pulmonar.³¹

3.3.5 Diagnóstico

No RXT, geralmente surgem alterações aquando da existência de *shunts* grandes, nomeadamente cardiomegália (por aumento da AD e VD) e aumento do tronco da artéria pulmonar e da vascularização pulmonar.^{9,18,33,34}

No ECG, existe desvio do eixo para a direita nos DSA OS (pela sobrecarga do VD) e desvio superior e esquerdo nos DSA OP.^{8,33} Em ambos pode haver bloqueio de ramo direito e dilatação ou hipertrofia auricular e ventricular direitas.^{18,31,33,34} Se houver síndrome de Einsenmenger, existirá desvio direito do eixo e HVD.⁸³

O ecocardiograma é o exame preferencial de diagnóstico sendo que, associado ao estudo doppler, permite caracterizar o defeito septal, o *shunt*, as cavidades cardíacas, cardiopatias associadas, quantificar a PAP e estimar a razão entre fluxo pulmonar e sistémico.^{8,34,83}

A tomografia computadorizada (TC) e RM cardíaca estão indicadas em caso de dúvida diagnóstica ou para caracterização da sobrecarga de volume do VD.^{77,83}

O cateterismo cardíaco está indicado em casos de HTP importante, suspeita de outras malformações ou como meio de tratamento.^{18,31,33,77,83}

3.3.6 Tratamento e Seguimento

O objectivo do tratamento é evitar a progressão para arritmias, doença vascular embólica e pulmonar e IC.³⁴

O encerramento espontâneo dos DSA é raro, ocorrendo em 3% dos casos.¹⁴

Todas as crianças sintomáticas ou aquelas assintomáticas e com relação entre débito pulmonar e sistémico superior a 1.5 devem ser submetidas a encerramento do defeito auricular, idealmente nos primeiros 3 anos de vida.^{33,34}

Nos adultos, a indicação principal para encerramento do defeito é a existência de dilatação das cavidades cardíacas direitas e RVP <5 unidades de Wood.^{77,83}

O encerramento do defeito pode ser realizado por cateterismo cardíaco ou cirurgia.³⁴

O encerramento do DSA OS é geralmente por dispositivo percutâneo e está indicado em casos não complicados com *shunt* esquerdo-direito significativo.^{31,77,83}

A opção cirúrgica é reservada para os casos em que não há possibilidade de encerramento por cateterismo, sendo a técnica recomendada nos DSA OP, seio venoso e coronário.^{9,14,83}

A terapêutica médica consiste no tratamento das infecções respiratórias, arritmias, HTA, doença coronária ou IC.^{33,34,83} O risco de EI é baixo, pelo que não é recomendada profilaxia antibiótica.^{31,34}

O seguimento deve ser regular, excepto nos casos de encerramento antes dos 25 anos em que não existam sequelas pós-cirúrgicas.⁷⁷

3.3.7 Prognóstico

Em indivíduos submetidos a cirurgia em idade jovem, a taxa de mortalidade cirúrgica é inferior a 0.5% nos defeitos OS e inferior a 5% nos OP, havendo melhoria sintomática rápida, principalmente se o encerramento for por cateterismo.^{14,18,33}

Caso a cirurgia tenha sido efectuada após os 20 anos, a incidência de complicações pós-cirúrgicas, nomeadamente IC e arritmias auriculares é maior.^{18,77,83}

A existência de *shunt* residual, disfunção importante do VD, regurgitação tricúspide e PAP elevada são factores pós-cirúrgicos de mau prognóstico que implicam seguimento regular.⁷⁷

Na S. Down, o DSA OP é o mais frequente, seguido do DSA OS isolado, sendo o encerramento espontâneo pouco frequente.⁵

3.4 PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL

3.4.1 Definição e Epidemiologia

Corresponde à persistência do canal arterial (estrutura que permite a comunicação entre o tronco da artéria pulmonar e a aorta descendente no período fetal) em crianças de termo com idade superior a 3 meses (fig.8).^{34,84} Quando isolada, representa cerca de 10% das CPC.^{9,18,33,84}

O encerramento funcional do canal ocorre 10 a 18 horas e o anatómico às duas a três semanas após o nascimento e resulta da queda dos níveis de prostaglandinas e aumento da tensão de oxigénio.³⁴

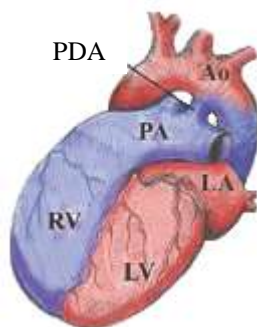


Fig.8 – Esquema ilustrativo do canal arterial (PDA: persistência do canal arterial, Ao: aorta; PA: artéria pulmonar; RV: ventrículo direito; LA: aurícula esquerda; LV: ventrículo esquerdo). Fonte: Kasper et al. (2015)

3.4.2 Etiologia

O principal factor predisponente é a prematuridade, havendo, contudo, outros factores de risco, nomeadamente doença cromossómica, nascimento em grande altitude ou seguido de asfixia e infecção congénita por rubéola, estando também descritos casos de PCA familiar com risco de recorrência de 3%.^{9,18,34,84}

3.4.3 Fisiopatologia

A diminuição da RVP após o nascimento determina o *shunt* de sangue da aorta descendente para a artéria pulmonar.³⁴ A magnitude do mesmo é dependente da resistência do canal arterial (comprimento, diâmetro e trajecto) e da razão entre a RVP e

RVS.^{18,31,33,34} Em casos de *shunts* pequenos, as pressões da artéria pulmonar, VD e AD são normais.¹⁸ Nos *shunts* grandes, o aumento do fluxo pulmonar determina dilatação das cavidades cardíacas e artérias aorta e pulmonar.¹⁸ Em casos extremos, 70% do débito do VE é desviado para a circulação pulmonar através do canal.¹⁸

3.4.4 Clínica

Os sintomas e sinais dependem da dimensão do *shunt* e grau de HTP.^{33,34}

Em *shunts* pequenos, as crianças são assintomáticas, podendo surgir sintomas de IC e HTP na terceira ou quarta décadas de vida.^{33,34} Em *shunts* moderados ou grandes, surge: taquicárdia, polipneia, diaforese e fadiga durante a alimentação, recusa alimentar e atraso estatura-ponderal entre as 3-6 semanas de vida, sendo que, em casos mais graves, surgem infecções respiratórias de repetição, IC e síndrome de Einsenmenger.^{9,18,33,34,84} A existência de *shunt* direito-esquerdo determina cianose diferencial (só na metade inferior do corpo) e hipocratismo dos dedos dos pés, uma vez que o sangue desoxigenado é bombeado pela aorta descendente (fig.9).^{14,31}

Ao exame objectivo, no *shunt* grande, a onda de pulso é ampla, havendo pulsos “saltões”. O impulso apical é proeminente e pode estar desviado para a esquerda. Existe aumento da intensidade do P2, podendo haver desdobramento paradoxal.³³ Geralmente é auscultável um sopro associado a frémito, que inicia logo após S1, atinge intensidade máxima no fim da sístole e diminui na diástole. Pode ser localizado ao 2º EIC esquerdo ou irradiar para a clavícula esquerda ou bordo esternal esquerdo. Se houver aumento da RVP, o componente diastólico pode estar ausente.¹⁸ Um sopro diastólico apical pode ser detectado em pacientes com *shunts* esquerdo-direito importante.^{18,34}

Em pacientes com *shunt* moderado ou grande, não tratados, pode ocorrer doença vascular pulmonar irreversível.⁸⁶ Com o aumento da RVP, o fluxo pelo canal diminui, sendo o S2 único e acentuado, podendo não haver alterações na auscultação cardíaca e pulsos periféricos.³



Fig.9 – Cianose diferencial. Fonte: Kasper et al. (2015)

3.4.5 Diagnóstico

No RXT, surgem alterações nos *shunts* moderados ou grandes, nomeadamente cardiomegália, proeminência dos arcos da artéria pulmonar e aorta e aumento da vascularização pulmonar.³⁴ Quando se instala doença vascular obstrutiva pulmonar surge o padrão “árvore de inverno”.³⁴

No ECG, as alterações surgem em *shunts* moderados ou graves, nomeadamente sinais de dilatação da aurícula esquerda (AE) e HVE.^{33,34} Se doença vascular obstrutiva pulmonar, surge hipertrofia biventricular.^{33,34}

O ecocardiograma é o exame preferencial de diagnóstico.⁷⁷ Associado ao estudo doppler, permite a visualização do canal arterial, da direcção e magnitude do *shunt* e detecção de outras cardiopatias.¹⁸

A TC e RM cardíaca estão indicadas para quantificação do volume do VE ou avaliação anatómica da artéria pulmonar.⁷⁷

O cateterismo cardíaco não está geralmente indicado como meio de diagnóstico, excepto se dúvida diagnóstica ou para esclarecer o estado vascular pulmonar ou para cálculo da RVP.²¹ Para além de meio de diagnóstico, é utilizado como tratamento.^{18,33}

3.4.6 Tratamento e Seguimento

Nos recém-nascidos de termo, o canal geralmente encerra espontaneamente nas primeiras semanas, enquanto que nos pré-termo o mesmo pode encerrar após o primeiro ano de vida.^{18,33} O seu encerramento é necessário nos casos em que tal não ocorreu até aos 3 meses.³⁴

Nos recém-nascidos pré-termo, as opções são ou tratamento conservador ou cirurgia.^{34,84} No primeiro caso, a administração de indometacina ou ibuprofeno provoca o encerramento do canal arterial em 80-90%.^{34,84}

Nos recém-nascidos de termo, o método de tratamento preferencial é o encerramento percutâneo por cateterismo cardíaco, utilizando-se uma espiral ou dispositivo de oclusão.^{8,84} Este procedimento é o mais aconselhável em indivíduos com idade superior a 1 ano e pode ser realizado em crianças sintomáticas sem HTP, após atingirem os 5kg de peso.³³

O tratamento cirúrgico deve ser realizado durante o primeiro ano de vida e está indicado em lactentes com menos de 6kg com canal arterial grande e IC refractária à terapêutica médica. No pré-termo, está indicado quando o tratamento médico está contraindicado ou existe resistência à indometacina. A HTP não constitui contra-

indicação, desde que seja demonstrada por estudos hemodinâmicos que o *shunt* é predominantemente esquerdo-direito e que não exista doença pulmonar vascular grave.^{18,34}

Em todas as situações deve ser mantida terapêutica profilática para a EI até 6 meses após o procedimento.³⁴

Nos adultos, as recomendações são para encerramento do canal preferencial por dispositivo, em doentes sem sinais de sobrecarga de volume do VE, com HTP mas com resistência arterial pulmonar $< 2/3$ da pressão sistêmica ou $< 2/3$ da RVS.⁷⁷

Se não existir HTP ou complicações cirúrgicas, indivíduos com canal encerrado apenas devem ser seguidos durante os 6 meses seguintes à cirurgia.³⁴

3.4.7 Prognóstico

Depende das características do canal e do *shunt*.⁸⁴

Na ausência de tratamento, as principais causas de morte são: IC, EI, dilatação aneurismática, calcificação e ruptura do canal.³¹

O cateterismo tem uma taxa de oclusão de 90% e a cirurgia de 95%, sendo as complicações raras em ambos os procedimentos.^{18,34} Após a cirurgia, o risco de EI mantém-se semelhante ao da população geral.⁸⁴

3.5 TETRALOGIA DE FALLOT

3.5.1 Definição e Epidemiologia

Nesta CPC existem quatro alterações morfológicas, nomeadamente: obstáculo na câmara de saída do VD, CIV, cavalgamento da aorta sobre a crista do septo ventricular e HVD, representando 10% das CPC na população geral (fig.10).^{31,33,34,85}

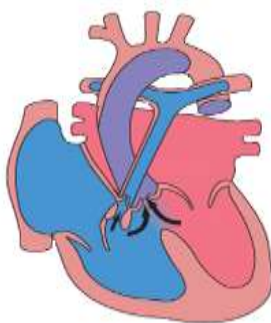


Fig.10 – Esquema representativo da fisiopatologia da tetralogia de Fallot.

Fonte: Lissauer, T. (2012)

3.5.2 Etiologia

Esta patologia está associada a várias lesões designadas por CATCH22 (cardiopatia, face anormal, hipoplasia do timo, fenda do palato e hipocalcémia).^{18,34}

3.5.3 Fisiopatologia

A gravidade do obstáculo à saída do VD determina a direcção e magnitude do fluxo através da CIV e o grau de hipertrofia do VD.^{18,31,33,34}

Quando o obstáculo é ligeiro, o *shunt* é esquerdo-direito.¹⁸

Contudo, quanto maior for a obstrução à saída do VD e menor a RVS, maior será o *shunt* direito-esquerdo a nível ventricular.^{18,31,33} Nos obstáculos moderados o *shunt* é bidireccional, havendo *shunt* direito-esquerdo aquando da realização de exercício físico.³⁴ Quando o obstáculo é grande há *shunt* direito-esquerdo.^{18,34}

3.5.4 Clínica

Quando o obstáculo à saída do VD é ligeiro, surge taquipneia, recusa alimentar e má progressão ponderal às 4-6 semanas de vida.³⁴ Nos casos de obstáculos moderados, o agravamento do defeito determina o aparecimento de cianose entre os 6 e 18 meses de idade, que ocorre inicialmente durante o esforço e que posteriormente se torna persistente.³⁴ Nos obstáculos graves, surge cianose nos primeiros dias de vida.^{18,34}

Na ausência de tratamento, a TF determina cianose persistente, dispneia e fadiga de esforço e atraso de crescimento, desenvolvimento e pubertário.¹⁸

Os “ataques” hipercianóticos paroxísticos e “posição de cócoras” são manifestações importantes da gravidade da TF. Os primeiros correspondem a episódios súbitos de cianose, dispneia e alterações da consciência, resultantes da diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar com consequente hipoxémia. A posição de cócoras (que permite o aumento da RVS) é adoptada na tentativa de alívio da cianose, lipotímia e dispneia.³⁴

Ao exame objectivo poderão existir: hipocratismo digital, dispneia e cianose. Na auscultação cardíaca, o S1 é normal e o S2 é frequentemente único. É comum haver um sopro sistólico II-IV/VI no 4º EIC junto ao bordo esternal esquerdo, com irradiação para o dorso, estando a sua menor intensidade associada a maior obstrução à saída do VD.¹³

3.5.5 Diagnóstico

No RXT, surge estreitamento da base cardíaca, concavidade do arco pulmonar no bordo esquerdo do coração e posição mais superior do ápex, justificando a típica

denominação de “coração em bota” (fig.11).^{9,18} Existe também diminuição da vascularização pulmonar, pelo menor fluxo sanguíneo pulmonar. Pode ser identificado o arco aórtico direito, à direita da traqueia. Nas crianças acianóticas o exame pode ser normal.

No ECG existe desvio direito do eixo e HVD.³⁴

O ecocardiograma é o exame preferencial para o diagnóstico de TF.¹⁸ Permite a avaliação do obstáculo de saída, válvula pulmonar, tronco e ramos da artéria pulmonar, cavidades cardíacas, septo ventricular, patologias associadas e, pelo doppler, do *shunt* interventricular.

A RM é importante para a quantificação do volume do VD e gravidade da regurgitação pulmonar.³¹

O cateterismo e angiografia cardíacos estão indicados na caracterização da vasculatura pulmonar e das colaterais sistémico-pulmonares.³⁴



Fig.11 - RXT com achado típico da tetralogia de Fallot: “coração em bota”.

Fonte: Hall JG et al. (2011).

3.5.6 Tratamento e Seguimento

O tratamento depende do grau de obstrução do tracto de saída do VD.

Recém-nascidos com obstrução marcada do tracto de saída do VD ou atresia pulmonar requerem tratamento médico e cirúrgico no período neonatal.¹⁸ A melhor opção para estes casos é a cirúrgica (paliativa ou correctora).^{17,18}

A cirurgia paliativa, geralmente indicada nos casos em que a cirurgia correctora é considerada factor de risco importante, consiste em um de dois procedimentos, que visam aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar, nomeadamente: anastomose entre a artéria subclávia e os ramos da artéria pulmonar (numa tentativa de substituição do canal arterial) e valvuloplastia de balão (no tracto de saída do VD).³³

A cirurgia correctora consiste no encerramento da CIV com um remendo e alargamento do tracto de saída do VD com ressecção de bandas musculares e, se necessário, valvuloplastia ou valvulectomia pulmonar.^{18,34}

Em crianças com sintomatologia menos exuberante, com boa evolução ponderal e sem hipóxia, a cirurgia correctora deverá ser realizada entre os 4 e 12 meses.¹⁸

Nas crises hipercianóticas, o tratamento é emergente, devendo a criança ser colocada em posição genupeitoral e iniciada a administração de oxigénio e morfina. Se não houver melhoria, devem ser administrados fármacos que aumentem a RVS e diminuam o *shunt* direito-esquerdo. Fármacos bloqueadores β -adrenérgicos, como o propranolol estão indicados para tratamento e profilaxia das crises.^{18,33,34} Em recém-nascidos, pode ser administrada prostaglandina E1 ou E2, na tentativa de reabertura do canal arterial.³⁴

A policitemia e crises de hipóxia constituem indicação cirúrgica.³⁴

Em todos os casos, deve haver profilaxia da EI.³⁴

Todos os doentes devem ser submetidos a seguimento cardíaco periódico, o qual deve ser anual em casos seleccionados.⁷⁷

3.5.7 Prognóstico

A evolução habitual desta patologia é o agravamento progressivo do obstáculo de saída do VD, com aumento da cianose e crises de hipoxémia. Adicionalmente, há maior risco de EI e IC.¹⁸

O prognóstico pós-cirurgia correctora é favorável, sendo a taxa de mortalidade inferior a 5%.^{8,18,34} A maioria dos pacientes fica assintomática, apesar de haver menor tolerância ao exercício físico.

A cirurgia paliativa também tem demonstrado bons resultados. Contudo, com o crescimento, há necessidade de maior fluxo pulmonar, podendo ser necessária nova anastomose ou cirurgia correctora.¹⁸

Há aumento do risco de EI após estes procedimentos e em 15% e 25% dos casos surgem arritmias ventriculares e auriculares, respectivamente.^{31,33}

Geralmente é necessária nova cirurgia 10 a 15 anos após a primeira, principalmente para correcção de valvulopatia pulmonar.³³

4. SEGUIMENTO DE INDIVÍDUOS SEM CARDIOPATIA

Indivíduos com S. Down, mesmo sem CPC, têm maior incidência de outras cardiopatias (valvulopatias, arritmias, anomalias septais e alterações do automatismo cardíaco) e de doenças com manifestações cardíacas (patologia tiroideia e pulmonar).⁷

Nos últimos anos da adolescência, há aumento da incidência de prolapso da válvula mitral e regurgitação aórtica, geralmente assintomáticas.^{14,25,42,50,64} A etiologia parece ser a diminuição da densidade das fibras de colagénio do tecido conjuntivo.^{13,54} Nestes casos há também aumento do risco de EI, particularmente pelo facto dos indivíduos com S. Down terem maior incidência de doença periodontal.²⁶ O sedentarismo, frequente nos indivíduos com S. Down, parece estar associado a diminuição da massa ventricular esquerda e disfunção diastólica.⁸⁶

Recentemente, verificou-se a existência de defeitos cardíacos em indivíduos com S. Down sem CPC, nomeadamente: septo membranoso maior, septo ventricular menor e displasia das válvulas AV.⁴³

Alterações a nível do automatismo cardíaco, mesmo na ausência de doença cardíaca estrutural, com respostas inadequadas da frequência cardíaca e da pressão arterial a vários estímulos excitatórios, como o exercício físico e o despertar, são frequentes.^{6,7}

A doença tiroideia pode afectar o sistema cardiovascular e provocar compromisso da função ventricular.⁴⁴ O hipotireoidismo, frequente em indivíduos com S. Down, poderá provocar diminuição da função e contractilidade miocárdica e do débito cardíaco.^{14,15,44} O hipertireoidismo, apesar de menos frequente (0.8-2.5%), parece estar associado a HTP moderada e transitória, provocada pelo aumento do débito cardíaco.^{14,44}

Recém-nascidos com S. Down têm incidência de HTP 50 vezes superior à população geral, desenvolvendo-se esta ainda mais frequente e precocemente na subpopulação com CPC.^{4,5,14,60,87} Para além disso, a instalação de doença vascular pulmonar irreversível, situação que constitui contra-indicação para correcção cirúrgica das CPC, desenvolve-se mais precocemente nestes indivíduos.^{50,61}

A maior incidência de HTP na S. Down é consequência de várias alterações, mais prevalentes nesta população: alterações genéticas, hipoplasia pulmonar, hipoventilação alveolar, compromisso da função endotelial dos vasos pulmonares, menor espessura da camada média das arteríolas pulmonares, diminuição do número de fibras elásticas na parede alveolar, menor produção de prostaciclina e óxido nítrico e maior de endotelina-1

e tromboxano e infecções respiratórias recorrentes.^{3,10,15,36,44,50,88} Adicionalmente, as CPC, ao provocarem *shunt* esquerdo-direito e consequente sobrecarga de volume sanguíneo na circulação pulmonar, contribuem para o desenvolvimento ou agravamento da HTP.^{32,36}

Assim, todos os pacientes com S. Down, mesmo sem cardiopatia diagnosticada, devem ser submetidos a avaliação semiológica completa e realização de exames complementares de diagnósticos periódicos, de forma a detectar atempadamente patologias que determinem cardiopatia.^{14,50} Em indivíduos sem clínica ou diagnóstico de cardiopatia, recomenda-se realização periódica de ECG na infância e ecocardiograma na adolescência/idade adulta jovem, para além dos exames auxiliares complementares de diagnóstico recomendados a todas as crianças com S. Down no período neonatal, dada a elevada incidência de CPC e suas complicações nesta população.^{14,89,90}

CONCLUSÃO

A S. Down é uma doença com componente etiológico complexo, associada a inúmeras manifestações clínicas, que limitam de forma importante a qualidade de vida dos indivíduos afectados. A elevada prevalência desta patologia deve justificar o conhecimento e actualização constantes por parte dos profissionais de saúde no que respeita às particularidades desta síndrome.

Os indivíduos com S. Down requerem seguimento médico regular, com vista à profilaxia de complicações mais frequentemente associadas à doença, vigilância a nível clínico, laboratorial e com recurso a exames complementares de diagnóstico de parâmetros com maior probabilidade de surgir alterados nesta população, monitorização de patologias já existentes e tratamento correcto e adequado das mesmas.

De todas as doenças associadas à S. Down, a cardiopatía congénita, presente em cerca de 50% dos casos, é aquela que tem maior importância na definição do prognóstico destes pacientes. Para além de ser a principal causa de morte nos primeiros anos de vida, é um importante factor que contribui para o aumento da morbilidade nestes indivíduos, em todas as idades. Estas patologias estão associadas a aumento do risco de desenvolvimento de outras cardiopatias, eventos cardiovasculares *major*, doença pulmonar e condicionam importantes alterações a nível do crescimento e diversas áreas de desenvolvimento, representando um problema de saúde com repercussão a nível emocional, profissional, social e financeiro.

Perante suspeita de gestação de um feto com S. Down, deve ser realizado ecocardiograma fetal, tal como a detecção de cardiopatía constitui indicação para análise do cariótipo do feto.

Todos os recém-nascidos com S. Down devem ser submetidos a exame clínico completo mas, uma vez que este detecta apenas 50% dos casos de cardiopatía congénita, devem também ser avaliados através da realização de estudo ecocardiográfico ou, na impossibilidade de execução do mesmo, electrocardiograma.

A importância destas atitudes diagnósticas prende-se com a relevância e gravidade da existência de cardiopatía congénita, principalmente nestes indivíduos, que apresentam maior incidência de inúmeras patologias com possível repercussão a nível cardíaco ou cuja cardiopatía agrave de forma importante a sua condição.

A maior parte das cardiopatias congénitas associadas à S. Down necessita de tratamento cirúrgico. Esta síndrome não determina aumento do risco de mortalidade cirúrgica, devendo todas as crianças ser submetidas a correcção do defeito perante indicação médica, o mais precocemente possível, de forma a evitar a progressão para doença vascular pulmonar irreversível.

A cardiopatia congénita mais frequente em indivíduos com S. Down é o defeito do septo aurículo-ventricular (30-60%), nomeadamente o de tipo completo, associado a comunicação interauricular e interventricular e existência de uma válvula aurículo-ventricular comum com um orifício para ambos os ventrículos. O diagnóstico, tratamento cirúrgico adequado e precoce, bem como o seguimento regular e correcto são essenciais para a existência de um bom prognóstico.

Os defeitos do septo ventricular ocorrem em 20-35% dos indivíduos com S. Down, os defeitos do septo auricular tipo *ostium secundum* em 8-10% e persistência do canal arterial em 7%, devendo o clínico adaptar a abordagem destes pacientes às particularidades deste síndrome. A tetralogia de Fallot ocorre isoladamente em 3-7% dos casos de cardiopatia congénita na S. Down, estando por vezes presente em associação com defeito do septo aurículo-ventricular.

Indivíduos com S. Down sem cardiopatia têm maior probabilidade de desenvolver valvulopatia, nomeadamente prolapso da válvula mitral e regurgitação aórtica, alterações a nível do automatismo cardíaco, arritmias e anomalias dos septos cardíacos. Também, doenças como o hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipertensão pulmonar, mais frequentes nestes indivíduos, podem condicionar importantes manifestações cardíacas.

Assim se compreende a importância do seguimento destes indivíduos, desde o período pré-natal, em que a correcta avaliação dos mesmos contribuirá para uma melhor definição da sua abordagem logo após o nascimento, a qual se deve manter de forma regular durante todas as fases de vida. Assim se garante que a esperança média de vida dos mesmos continua a aumentar, associada a melhoria da qualidade de vida a todos os níveis (saúde, profissional, emocional, social e financeiro).

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Fausto Pinto, director do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte.

À Professora Doutora Dulce Brito, por toda a disponibilidade e dedicação na orientação deste trabalho.

Aos meus pais e amigos próximos, por todo o apoio e suporte emocional.

À Universidade da Madeira e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por terem contribuído para a minha formação e permitido atingir este grande objectivo de vida.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ APATRIS 21. Trissomia 21 Síndrome de Down. Disponível em http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/FDFAE58B-F2A8-43AE-8D0E-3730D0F43BAD/0/Trissomia_21.pdf, data de consulta 28/09/2015.
- ² Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VLJ, Fisher EMC. Down syndrome-recent progress and future prospects. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R1):R75-R83.
- ³ Al-Biltagi MA. Echocardiography in children with Down syndrome. *World J Clin Pediatr.* 2013;2(4):36-45.
- ⁴ Ko JM. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. *Korean Circ J.* 2015;357-361.
- ⁵ Formigari R, Michielon G, Digilio MC, et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(4):606-614.
- ⁶ Caro M, Conde D, Pérez-Riera AR, de Almeida AP, Baranchuk A. The electrocardiogram in Down syndrome. *Cardiol Young.* 2015;25(01):8-14
- ⁷ Karadeniz C, Ozdemir R, Demir F, et al. Increased P-wave and QT dispersions necessitate long-term follow-up evaluation of Down syndrome patients with congenitally normal hearts. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(8):1344-1348
- ⁸ Bean L, Allen E, Tinker S, et al. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome. 2009;130(29):885-893
- ⁹ Down's syndrome, Atrial Septal Defect, Ventricular Septal Defects, Persistent Ductus Arteriosus, Tetralogy of Fallot, Atrioventricular Septal Defects 2012. In Tom Lissauer, Graham Clayden. 4^a Ed. *Illustrated Textbook of Paediatrics.* Mosby Elsevier; 8:115-118, 17:306-312 e 314-315
- ¹⁰ Majdalany DS, Burkhart HM, Connolly HM, et al. Adults with down syndrome: Safety and long-term outcome of cardiac operation. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:38-43
- ¹¹ Benson DW, Sund KL. Looking down the atrioventricular canal. *Cardiovasc Res.* 2010;88(2):205-206

- ¹² Lal PS, Chavan B, Devendran VR, Varghese R, Murmu UC, Kumar RS. Surgical outcome of congenital heart disease in Down's syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013;21(2):166-169
- ¹³ Smith M, Visootsak J. Noninvasive Screening Tools for Down's Syndrome: A Review. *Int J Womens Health.* 2013;5:125-131
- ¹⁴ Gómez FN, Lucea JLL-P. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. *Rev española pediatría clínica e Investig.* 2012;68(6):415-420
- ¹⁵ Mihci E, Akcurin G, Eren E, et al. Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(5):440-445
- ¹⁶ Irving C a, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child.* 2012;97(4):326-330
- ¹⁷ Citogenética Clínica: Distúrbios dos Autossomos e dos Cromossomos Sexuais Síndrome de Down 2008. In: Nussbaum, McInnes, Willard 7ª Ed. Thompson & Thompson Genética Médica. Elsevier Editora; 6:89-94
- ¹⁸ Hall JG. Chromosomal Clinical Abnormalities. Bernstein D. Atrial Septal Defect, Atrioventricular Septal Defects, Ventricular Septal Defect, Patent Ductus Arteriosus, Tetralogy of Fallot 2011. In: Stanton, St. Geme, Schor, Behrman. Ed 19ª. Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier. 76:400-403, 420:1551-1558, 1559-1561 e 1573-1578
- ¹⁹ Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. "Down syndrome: an insight of the disease." *J Biomed Sci.* 2015;22(1):41
- ²⁰ Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome: a short review. *Braz J Biol.* 2008;68(2):447-452.
- ²¹ Coppède F. The complex relationship between folate/homocysteine metabolism and risk of Down syndrome. *Mutat Res Mutat Res.* 2009;682(1):54-70
- ²² Czeizel AE, Puhó E. Maternal use of nutritional supplements during the first month of pregnancy and decreased risk of Down's syndrome: case-control study. *Nutrition.* 2005;21(6):698-704; discussion 774.
- ²³ Bravo-Velenzuela NJM, Passarelli MLB, Coates MV, Nascimento LFC. N. Recovery weight and height in children with down syndrome and congenital heart disease. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2011;26:61-68

- ²⁴ Chromosomes: Trisomy 21 – David’s Story 2010. In: Ricki Lewis Ed 9^a. Human Genetic: Concepts and Applications. McGraw-Hill; 13:252-254
- ²⁵ Roizen NJ, Patterson D. Down’s syndrome. 2003;361:1281-1289
- ²⁶ Bull MJ. Health Supervision for Children With Down Syndrome. Pediatrics. 2011;128(2):393-406
- ²⁷ Borges A. Ecocardiografia fetal - indicações e metodologia. Graça LM. Rastreo pré-natal de aneuploidias: perspectiva obstétrica 2010. In: Luis Mendes da Graça. Ed 4^a. Medicina Materno-Fetal. Lidel; 27:305 e 11:94.
- ²⁸ Stressig R, Kozlowski P, Froehlich S, et al. Assessment of the ductus venosus, tricuspid blood flow and the nasal bone in second-trimester screening for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37(4):444-449
- ²⁹ Maiz N, Kagan KO, Valencia C, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33(1):512-517.
- ³⁰ Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Hollemon D, Cuckle H, Musci TJ, Wapner RJ . Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. N Engl J Med. 2015;372(17):1589-1597
- ³¹ Spinner NB, Conlin LK. Chromosome Disorders. Aboulhosn JA, Child JS. Congenital Heart Disease in the Adult 2015. In: Ed 19^a. Harrison’s Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill; 83e:83e-1; 282: 1519-1524 e 1526-1527
- ³² Espinola-Zavaleta N, Soto M, Romero-Gonzalez A, Gómez-Puente LC, Muñoz-Castellanos L, Gopal AS, Keirns C, Lupi-Herrera EL. Prevalence of congenital heart disease and pulmonary hypertension in Down syndrome: an echocardiographic study. J Cardiovasc Ultrasound. 2015;23(2):72-77
- ³³ Cardiovascular diseases. 2012. In William W. Hay Jr., Myron J. Levin, Robin R Deterding, Mark J. Abzug Ed 22^a, Current Diagnosis & Treatment Pediatrics. McGraw-Hill; 20:601-607 e 616-617.
- ³⁴ Nunes L, Rodrigues M, Almeida S, Carvalhas R, Kay T. Anomalias cromossômicas. Ferreira AC, Nogueira G, Kaku S. Persistência do canal arterial. Carriço A, Pinto FF, Kaku S. Comunicação interauricular. Paixão A, Ferreira AC, Kaku S. Rebelo M, Macedo AJ. Defeitos do septo aurículo-ventricular. Freitas I, Nogueira G, Kaku S. Tetralogia de Fallot 2008. In: João M. Videira Amaral. Ed 2^a. Tratado de Clínica

- Pediátrica. Vol. 1 e 2. ABBOTT Laboratórios; 15: 85; 202:981-984; 203:984.987; 205:990-994; 210:1007-1011
- ³⁵ Cleves MA, Hobbs CA, Cleves PA, Tilford JM, Bird TM, Robbins JM. Congenital defects among liveborn infants with Down syndrome. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2007;79(August):657-663
 - ³⁶ Saji T. Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. *Pediatr Int.* 2014;56(3):297-303
 - ³⁷ Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health.* 2007;17(2):221-225
 - ³⁸ Kapoor S, Bhayana S, Singh A, Kishore J. Co-morbidities Leading to Mortality or Hospitalization in Children with Down Syndrome and its Effect on the Quality of Life of their Parents. *Indian J Pediatr.* 2014;81(12):1302-1306
 - ³⁹ Goldman SE, Urbano RC, Hodapp RM. Determining the amount, timing and causes of mortality among infants with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2011;55(1):85-94
 - ⁴⁰ Visootsak J, Hess B, Bakeman R, Adamson L. Effect of congenital heart defects on language development in toddlers with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2013;57(9):887-892
 - ⁴¹ Kerins G, Petrovic K, Bruder MB, Gruman C. Medical conditions and medication use in adults with Down syndrome: a descriptive analysis. *Downs Syndr Res Pract.* 2008;12(2):141-147
 - ⁴² Faria PF, Nicolau JAZ, Melek MZ, de Oliveira N de SP, Bermudez BEBV, Nisihara RM. Association between congenital heart defects and severe infections in children with Down syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(1):15-18
 - ⁴³ Calkoen E, Adriaanse B, Haak M, et al. How Normal Is a 'Normal' Heart in Fetuses and Infants with Down Syndrome? *Fetal Diagn Ther.* 2015:1-8
 - ⁴⁴ Vis JC, Duffels MGJ, Winter MM, Weijerman ME, Cobben JM, Huisman SA, Mulder BJM. Down syndrome: A cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res.* 2009;53:419-425
 - ⁴⁵ Ramachandran D, Zeng Z, Locke AE, et al. Genome-Wide Association Study of Down Syndrome-Associated Atrioventricular Septal Defects. *Genes|Genomes|Genetics.* 2015;5(10):1961-1971.
 - ⁴⁶ Ackerman C, Locke AE, Feingold E, Reshey B, Espana K, Thusberg J, Mooney S, Bean JH, Dooley KJ, Cua CL, Reeves RH, Sherman SL, Maslen CL. An excess of

- deleterious variants in VEGF-A pathway genes in down-syndrome-associated atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet.* 2012;91(4):646-659
- ⁴⁷ Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital Heart Defects in Europe: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011;123(8):841-849
- ⁴⁸ Trevisan P, Rosa RFM, Koshiyama DB, Zen TD, Paskulin GA, Zen PRG. Congenital heart disease and chromossomopathies detected by the karyotype. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(2):262-271
- ⁴⁹ Nisli K. Prevalence of congenital heart defects in patients with Down's syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85(5):377-378
- ⁵⁰ Dennis J, Archer N, Ellis J, Marder L. Recognising heart disease in children with Down syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(4):98-104
- ⁵¹ Mogra R, Zidere V, Allan LD. Prenatally detectable congenital heart defects in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):320-324
- ⁵² Freeman SB, Bean LH, Allen EG, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med.* 2008;10(3):173-180
- ⁵³ Yu S, Yi H, Wang Z, Dong J. Screening key genes associated with congenital heart defects in Down syndrome based on differential expression network. 2015;8(7):8385-8393
- ⁵⁴ Vis JC, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, et al. Congenital heart defects are under-recognised in adult patients with Down's syndrome. *Heart.* 2010;96(18):1480-1484
- ⁵⁵ Li H, Cherry S, Klinedinst D, et al. Genetic Modifiers Predisposing to Congenital Heart Disease in the Sensitized Down Syndrome Population. *Circ Cardiovas Genet.* 2012;5(3):301-308
- ⁵⁶ Ramachandran D, Mulle JG, Locke AE, et al. Contribution of copy-number variation to Down syndrome-associated atrioventricular septal defects. *Genet Med.* 2014;17(October):1-7
- ⁵⁷ Bahado-Singh RO, Zaffra R, Albayarak S, et al. Epigenetic markers for newborn congenital heart defect (CHD). *J Matern Neonatal Med.* 2015:1-7
- ⁵⁸ Jenkins KJ, Correa A, Feinstein J a., et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge - A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation.* 2007;115(23):2995-3014

- ⁵⁹ Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Correa A. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects. *J Pediatr.* 2011;158(6):990-995
- ⁶⁰ Obermann-Borst S a., Van Driel LMJW, Helbing W a., et al. Congenital heart defects and biomarkers of methylation in children: A case-control study. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:143-150
- ⁶¹ Alves Mourato F, Roberta Villachan LR, da Silva Mattos S. Prevalence and profile of congenital heart disease and pulmonary hypertension in Down syndrome in a pediatric cardiology service. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(2):159-163
- ⁶² Gupta P, Gossett JM, Rycus PT, Prodhon P. Extracorporeal membrane oxygenation in children with heart disease and down syndrome: a multicenter analysis. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(8):1421-1428
- ⁶³ Fudge JC, Li S, Jaggars J, et al. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database. *Pediatrics.* 2010;126(2):315-322
- ⁶⁴ Martínez-quintana E, Rodríguez-gonzález F, Medina-gil JM. Evolución clínica en pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita. *Cir Cir.* 2010;78(3):245-250
- ⁶⁵ Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, Srikanth VK. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PLoS One.* 2015;10(9):1-11
- ⁶⁶ Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics.* 2012;129(6):e1382-e1387
- ⁶⁷ Sugimoto, M., Kuwata, S., Kurishima, C., Kim, J. H., Iwamoto, Y., & Senzaki, H. (2015). Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World Journal of Pediatrics*, 11(4), 309–315
- ⁶⁸ Briggs L, Kakarla J, Wessels A. The Pathogenesis of Atrial and Atrioventricular Septal Defects with Special Emphasis on the Role of the Dorsal Mesenchymal Protrusion. *Differentiation.* 2012;84(1):117-130
- ⁶⁹ Calkoen EE, Hazekamp MG, Blom NA, et al. Atrioventricular septal defect: From embryonic development to long-term follow-up. *Int J Cardiol.* 2016;202:784-795
- ⁷⁰ Calabrò R, Limongelli G. Complete atrioventricular canal. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:1-8.

- ⁷¹ Langford K, Sharland G, Simpson J. Relative risk of abnormal karyotype in fetuses found to have an atrioventricular septal defect (AVSD) on fetal echocardiography. *Prenat Diagn.* 2005;25(2):137-139
- ⁷² Miller A, Siffel C, Lu C, Riehle-Colarusso T, Frías JL, Correa A. Long-term survival of infants with atrioventricular septal defects. *J Pediatr.* 2010;156(6):994-1000
- ⁷³ Nguyen HH, Jay PY. A Single Misstep in Cardiac Development Explains the Co-Occurrence of Tetralogy of Fallot and Complete Atrioventricular Septal Defect in Down Syndrome. *J Pediatr.* 2014;165(1):2-4
- ⁷⁴ Kumar S, Donofrio M, Frank L, He D, Jonas R. Complete atrioventricular canal with guarded primum septal defect. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(4):503-505
- ⁷⁵ Friedberg MK, Kim N, Silverman NH. Atrioventricular Septal Defect Recently Diagnosed by Fetal Echocardiography: Echocardiographic Features, Associated Anomalies, and Outcomes. *Congenit Hear Dis.* 2007;2:110-114
- ⁷⁶ Craig B. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. *Heart.* 2006;92(12):1879-1885
- ⁷⁷ Cardiopatia Congénita no Adulto - Recomendações para o Tratamento da Cardiopatia Congénita no Adulto. *Eur Soc Cardiol.* 2010. Disponível em www.escardio.org/guidelines, data de consulta 29/09/2015
- ⁷⁸ Atz AM, Hawkins JA, Lu M, et al. Surgical Management of Complete Atrioventricular Septal Defect: Associations with Surgical Technique, Age, and Trisomy 21. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(6):1371-1379
- ⁷⁹ Tumanyan MR, Filaretova O V., Chechneva V V., Gulasaryan RS, Butrim I V., Bockeria L a. Repair of Complete Atrioventricular Septal Defect in Infants with Down Syndrome: Outcomes and Long-Term Results. *Pediatr Cardiol.* 2014:71-75
- ⁸⁰ Toth R, Szanto P, Prodan Z, et al. Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(4):691-697
- ⁸¹ Minette MS, Sahn DJ. Ventricular Septal Defects. *Circulation.* 2006;114(20):2190-2197
- ⁸² Jacobs JP, Burke RP, Quintessenza J A, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ventricular Septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:S25-S35
- ⁸³ Martin S, EP S, Mukherjee M. Atrial Septal Defects - Clinical Manifestations, Echo Assessment, and Intervention. 2014;8:93-98

- ⁸⁴ Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4(1):17
- ⁸⁵ Bailliard F, Anderson R. Tetralogy of Fallot. *Lancet.* 2009;4(2):1462-1471
- ⁸⁶ Vis JC, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, et al. “The sedentary heart”: Physical inactivity is associated with cardiac atrophy in adults with an intellectual disability. *Int J Cardiol.* 2012;158(3):387-393
- ⁸⁷ Sharma M, Khera S, Sondhi V, Devgan A. A study to determine the prevalence of pulmonary arterial hypertension in children with Down Syndrome and congenital heart disease. *Med J Armed Forces India.* 2013;69(3):241-245
- ⁸⁸ Griksaitis M, Ang C. Acute altitude induced hypoxia in a child with Down’s syndrome following postoperative repair of complete atrioventricular septal defect. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:1-2
- ⁸⁹ Visootsak J, Mahle WT, Kirshbom P, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children with Down Syndrome and Congenital Heart Defects. *Am J Med Genet A.* 2011;155(11):2688-2691
- ⁹⁰ Sailani MR, Makrythanasis P, Valsesia A, et al. The complex SNP and CNV genetic architecture of the increased risk of congenital heart defects in Down syndrome. *Genome Res.* 2013;23(9):1410-1421